



**Karolinska  
Institutet**

**Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle**

Masterprogrammet i klinisk medicinsk vetenskap

Huvudämnet klinisk medicinsk vetenskap

Examensarbete, 15 högskolepoäng

Vårterminen 2011

---

# Användning av smärtstillande läkemedel, yrkesmässig exponering för buller och lösningsmedel som riskfaktorer för tinnitus och hörselnedsättning i en retrospektiv kohortstudie hos manliga tvillingar

## Use of analgesic drugs, occupational exposure to noise and solvents as risk factors for tinnitus and hearing impairment in a retrospective cohort study of male twins

**Författare: Satu Turunen-TaHERi**

Handledare: Åsa Skjönsberg, Med dr, leg audionom, Institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Enheten för audionomi, Karolinska Institutet, Stockholm.

Examinator: Claudia Lampic, Docent, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Sektionen för omvårdnad, Karolinska Institutet, Stockholm



# Användning av smärtstillande läkemedel, yrkesmässig exponering för buller och lösningsmedel som riskfaktorer för tinnitus och hörselnedsättning i en retrospektiv kohortstudie hos manliga tvillingar

## Sammanfattning

**Bakgrund:** Sverige har ett helt unikt tvillingregister som förvaltas av Karolinska Institutet. En kohort ur detta register ligger till grund för denna studie. Det finns många orsaker till hörselskador och tinnitus, där ärftlighet, sjukdomar, bullerskador, läkemedel, lösningsmedel samt den normala åldrandeprocessen är några av dessa orsaker. **Syfte:** Det här projektets syfte var att undersöka förekomsten av tinnitus bland tvillingar samt sambandet mellan egenrapporterad användningen av smärtstillande läkemedel, yrkesmässig exponeringen för buller och för lösningsmedel och tinnitus samt hörselnedsättning. **Metod:** I studien ingick 1114 manliga tvillingar i åldern 34-78 från ett sedan tidigare insamlat material. Analyser har innefattat enkätsvar och audiogram. I studien undersöktes vilken grad av tinnitusbesvär de hade, om det fanns ett samband med tinnitus och hörselnedsättning och andra riskfaktorer. **Resultat:** I den här studien hade 13,5 procent av tvillingarna tinnitusbesvär. Individer med tinnitusbesvär hade sämre hörsel och de var mer exponerade för salicylat/NSAID, buller och lösningsmedel än de som inte hade rapporterat tinnitus. Andelen tinnitusbesvär ökade också med ökande ålder. Resultaten visade att tinnitus hade ett statistiskt samband med hörselnedsättning för hela kohorten. Man fann också ett statistiskt samband mellan användningen av salicylat/NSAID samt bullerexponering och hörselnedsättning vid 4000 Hz för hela kohorten. Ärftligheten för tinnitus analyserades hos tvillingpar med tinnitus i en Tetrachoric correlation analys. **Slutsats:** Resultaten visade en mycket stark korrelation för enäggstvillingar, vilket innebär att det finns en ärftlighet för tinnitus.

**Nyckelord:** Epidemiologisk studie, kvantitativ ansats, enäggstvilling, tvåäggstvilling, ärftlighet, analgetika, salicylat, NSAID, tinnitus



**Karolinska  
Institutet**

**Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle**

Masterprogrammet i klinisk medicinsk vetenskap

Huvudämnet klinisk medicinsk vetenskap

Examensarbete, 15 högskolepoäng

Vårterminen 2011

## Use of analgesic drugs, occupational exposure to noise and solvents as risk factors for tinnitus and hearing impairment in a retrospective cohort study of male twins

### Abstract

**Background:** Sweden has a unique twin registry administrated by Karolinska Institutet. A cohort of this register is the basis for this study. There are many causes of hearing loss and tinnitus, where genetics, diseases, noise exposure, drugs, solvents and the normal aging process are some of these causes. **Aim:** This project's aim was to investigate the prevalence of tinnitus among twins as well as the connection between self-reported use of analgesic drugs, occupational exposure to noise and solvents, and tinnitus and hearing loss. **Methods:** The study included 1114 male twins aged 34-78 from a previously collected material. Analyses have included response from questionnaires and audiogram. The study investigated the degree of tinnitus symptoms they had, if there was a correlation with tinnitus and hearing loss and other risk factors. **Results:** In this study 13,5 percent of the twins had tinnitus symptoms. Individuals with tinnitus symptoms had elevated hearing thresholds, they were more exposed to salicylate/NSAID, noise and solvents than those who had not reported tinnitus. The proportion of tinnitus symptoms also increased with increasing age. The results showed that tinnitus had a statistical correlation with hearing loss for the whole cohort. In this study it was also found a statistical correlation with the use of salicylate/NSAID and noise exposure and hearing loss at 4000 Hz for the whole cohort. Heritability of tinnitus analyzed in pairs of twins with tinnitus in a Tetrachoric correlation analysis. **Conclusion:** The results showed a strong correlation of identical twins, which means a hereditary of tinnitus.

**Keywords:** Epidemiological study, quantitative approach, identical twin, dizygota, heredity, analgesic drugs, salicylate, NSAID, tinnitus

## Innehållsförteckning

FÖRKORTNINGAR/ORDFÖRKLARINGAR .....	3
1. INLEDNING.....	4
1.1. Problemområdet .....	4
2. BAKGRUND .....	5
2.1. Litteratursökning .....	5
2.2. Hörselsystemets anatomi och fysiologi.....	5
2.3. Hörselnedsättning .....	7
2.3.1 Orsaker till hörselnedsättning .....	8
2.4. Tinnitus .....	9
2.5. Smärtstillande läkemedel .....	10
2.6. Buller .....	11
2.7. Lösningsmedel .....	12
2.8. Tvillingregister .....	13
2.9. Hörselmätning/audiometri.....	13
2.10. Problemformulering .....	13
3. SYFTE OCH FRÅGESTÄLLNINGAR .....	14
3.1. Syfte .....	14
3.2. Frågeställningar .....	14
3.2.1. Frågeställning 1: .....	14
3.2.2. Frågeställning 2: .....	14
3.2.3. Frågeställning 3: .....	14
3.2.4. Frågeställning 4: .....	15
4. MATERIAL OCH METOD.....	16
4.1. Ansats .....	16
4.2. Datainsamling .....	16
4.3. Urval och urvalskriterier .....	17
4.3.1. Urval för tinnitusbesvär, läkemedelsanvändning, exponering för buller och lösningssmedel .....	17
4.3.2. Inkluderingskriterier för denna studie .....	18
4.3.3. Bortfall .....	19
4.4. Databearbetning och analysmetod .....	19
4.4.1. Hörselnedsättning .....	19
4.4.2. Analyser .....	20

5. ETISKA ASPEKTER.....	21
6. RESULTAT.....	22
6.1. Ålder vid undersökningen och audiogram .....	22
6.1.1. Ålder vid undersökningen .....	22
6.1.2. Audiogram .....	23
6.2. Samband mellan hörtrösklar och tinnitusbesvär .....	24
6.2.1. Samband mellan tinnitus och hörtrösklar i hela kohorten.....	25
6.2.2. Tinnitusbesvär hos tvillingparen.....	26
6.3. Samband mellan hörtrösklar och läkemedel.....	26
6.3.1. Salicylater eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel i hela kohorten.....	26
6.3.2. Salicylater eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel i gruppen med tinnitusbesvär .....	29
6.4. Samband mellan hörtrösklar och buller .....	32
6.4.1. Samband på hela kohorten .....	32
6.4.2. Samband i gruppen med tinnitusbesvär .....	33
6.5. Samband mellan hörtrösklar och lösningsmedel .....	33
6.5.1. Samband på hela kohorten samt i gruppen med tinnitusbesvär .....	34
6.5.2. Risken att få tinnitus.....	34
7. DISKUSSION .....	35
7.1. Metoddiskussion .....	35
7.1.1. Styrkor och svagheter.....	35
7.1.2. Validitet och reliabilitet .....	35
7.2. Resultatdiskussion .....	36
7.2.1. Audiogram .....	36
7.2.2. Sambandet mellan hörtrösklar och tinnitusbesvär .....	36
7.2.3. Tinnitusbesvär - ärftlighet .....	37
7.2.4. Sambandet mellan hörtrösklar och läkemedel .....	37
7.2.5. Sambandet mellan hörtrösklar och buller.....	38
7.2.6. Sambandet mellan hörtrösklar och lösningsmedel.....	38
7.3. Fortsatt forskning .....	39
8. KONKLUSION .....	39
9. FÖRFATTARENS TACK .....	40
REFERENSER .....	41
Appendix.....	45

## FÖRKORTNINGAR/ORDFÖRKLARINGAR

dB	Decibel, ett logaritmiskt mått på förhållandet mellan två fysikaliska effekt-, intensitets- eller energistorheter. Beskriver ljudets relativa ljudstyrka.
dB(A)	A-vägda decibel, ett mått på ljudnivåer som upplevs av människor, beräknas med hjälp av spektrala känslighet (A-filter) som väger ljudtrycksnivåer av frekvens för att motsvara känsligheten hos det mänskliga örat.
dBHL	Decibel hearing level, dB HL, motsvarar den genomsnittliga hörröskelnivån för en stor grupp unga (18-30 år) normalhörande och öronfriska lyssnare, dvs den <b>genomsnittliga normalhörandets medelhörtröskel</b> .
dB SPL	Decibel sound pressure level, dB SPL, är det vanligaste sättet att mäta ljud på. Det är ett fysikaliskt mått på ett ljuds styrka, som innebär att dess ljudnivå anges i förhållande till ljudtrycket. Men örat är olika känsligt för olika frekvenser. Audiometern är färdig kalibrerad i dB HL (hearing level) för varje inställd frekvens.
dz	Dizygota, tvåäggstvillingar, har 50 procent genetisk likhet.
Heritabilitet	Statistisk mått på en egenskaps ärftlighet, arvbarhet.
Hz	Hertz är en enhet för frekvens. En hertz innebär en cykel per sekund.
IHC	Inner hair cells, inre hårcellerna i innerörat
JEM	Jobb-exponeringsmatris, som finns för både bullerdos och lösningsmedel.
LAeq, 8h	A-vägd ekvivalent ljudnivå, mätt under en exponeringstid på 8 timmar.
$L_{EX,8t}$	A-vägd ekvivalent ljudtrycksnivå normaliserad till en åttatimmars arbetsdag. Omfattar allt buller på arbetsplatsen, inklusive impulsbuller.
$L_{pAeq}$	A-vägd ekvivalent ljudtrycksnivå under en tid som är tillräckligt lång för att vara representativ.
mz	Monozygota, enäggstvillingar, är genetiskt identiska.
NIHL	Noise-induced hearing loss, hörselskada orsakat av buller.
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel
Mv	Medelvärde för hörrösklar 500, 1000, 2000 och 4000 Hz.
OHC	Outer hair cells, yttre hårcellerna i innerörat.
Ototoxisk	Kemiskt ämne eller läkemedel som orsakar funktionell eller cellulär skada på sinnesorgan eller nerver i hörsel- eller balanssystemet.
PCB	polychlorinated biphenyl, polyklorerade bifenyl, ett kemiskt miljögift.
PTS	Permanent threshold shift, permanent NIHL.
ROS	Reactive oxygen species, kemiskt reaktiva molekyler som kan skada cellstrukturer.
Tetrachoric correlation	När man analyserar två eller flera kategoriska variabler. Ett mått för två dikotoma variabler, exempel tinnitus (har eller inte har) och tvillingpar inom zygositet (mz eller dz).
TTS	Temporary threshold shift, temporär NIHL.

# 1. INLEDNING

## 1.1. Problemområdet

Som audionom möter jag patienter med hörselnedsättning och tinnitus. Problemet med uppkomsten av hörselskador är ett växande folkhälsoproblem i samhället. Orsaker som ärftlighet, sjukdomar, buller, biverkningar av vissa läkemedel och ålder är några orsaker som kan ge upphov till hörselskador och/eller tinnitus, men det behövs mera forskning inom området. Det är viktigt att professionen får kunskaper om bakgrunder och möjliga orsaker till hörselskador men även allmänheten behöver kunskaper för att kunna skydda sin hörsel. En av våra viktigaste uppgifter inom hörselvården är att fortsätta informera om hörselskador och ge råd för allmänheten om prevention för att skydda hörseln.

Då den ärftliga faktorn anses som en bakomliggande orsak till hörselskador, kan man genom att studera tvillingar, både enäggs- och tvåäggstvillingar, utreda hur den genetiska bakgrunden och miljöfaktorer samverkar för att slutligen ge upphov till en permanent hörselskada. En kohort ur det Svenska tvillingregistret ligger till grund för den aktuella studien.

Mellan åren 1992-1995 samlade man in data från 557 manliga tvillingpar. Dessa genomgick en hörselundersökning samt besvarade en omfattande enkät. I enkäten fanns frågor om exponering för lösningsmedel och buller, både i arbetslivet och på fritiden, långvarigt läkemedelsintag, sjukdomshistoria, livsstilsfaktorer och hörsel/öronrelaterad familjehistoria. Även till aktuella arbetsgivarna skickades frågeformulär angående buller och lösningsmedel. Det insamlade audiologiska materialet är analyserat till en mycket begränsad del (Karlsson, Harris & Svartengren, 1997) men informationen från enkäten är inte bearbetad, och inte kopplad till de audiologiska fynden.

Denna uppsats baseras på enkätsvaren gällande tinnitus, intag av analgetika, exponering för buller och lösningsmedel samt hörselmätningarna.

## 2. BAKGRUND

### 2.1. Litteratursökning

Litteratursökningar har gjorts i PubMed. Sökorden är: twins, hearing loss, tinnitus, noise, ototoxic drugs, solvents

### 2.2. Hörselsystemets anatomi och fysiologi

Hörselsystemet kan delas in i tre delar: ytterörat, mellanörat och innerörat (se till exempel Møller (2006), Pickles (2005) och Stach (1998) för översikt). Dessa tre delar utgör tillsammans det perifera hörselsystemet medan det centrala hörselsystemet består av hörselnerv, hörselbanor och de olika omkopplingsstationerna i hjärnstammen samt cortex (hörselcentrum i hjärnan).

**Ytterörat** består av öronmusslan och hörselgången. **Mellanörat** består av trumhinnan och tre hörselbenen: hammaren (malleus), städet (incus) och stigbygeln (stapes). Malleus är fäst vid trumhinnan, och fotplattan till stapes är fäst vid ovala fönstret i innerörat. I mellanörat finns även två muskler: tensor tympani och stapedius muskeln. I **innerörat** finns hörsel- och balansorganet (Bild 1.). Hörselorganet är format som en snäcka (cochlea) med tre kanaler, vilka innehåller vätskor: scala vestibuli (innehåller perilymfa), scala media (innehåller endolymfa) och scala tympani (innehåller perilymfa). Perilymfa är rikt på natrium salter, och endolymfa på kalium salter.

Scala vestibuli och scala media separeras av Reissners membran, medan scala tympani och scala media avskiljs av basilarmembranet. Det Cortiska organet vilar på basilarmembranet och innehåller ungefär 3500 inre hårceller (IHC) och 15 000 yttre hårceller (OHC). (Bild 2, 3)

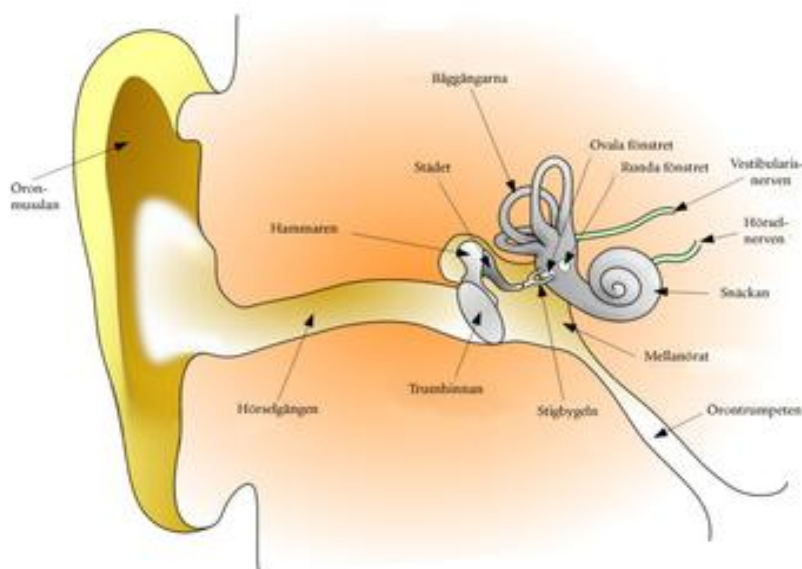


Bild 1. Genomsnitt av perifera hörselsystemet. Hämtat från <http://sv.wikipedia.org/wiki/%C3%96ra>



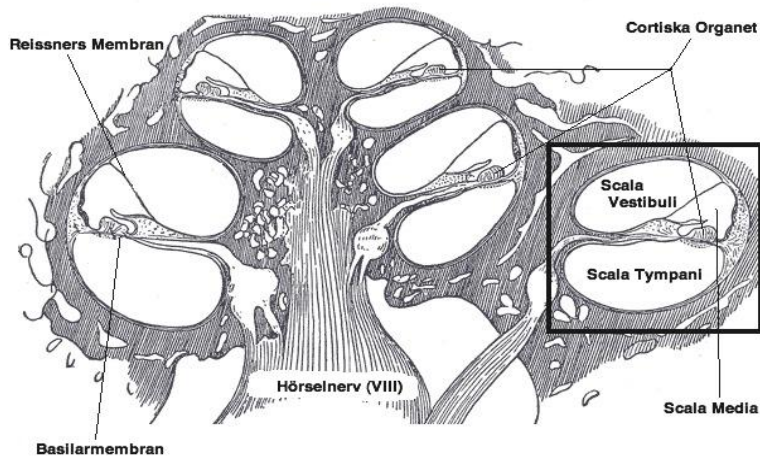


Bild 2. Genomsnitt av snäckan/cochlean. Modifierad bild hämtat från <http://en.academic.ru/dic.nsf/enwiki/1472779>

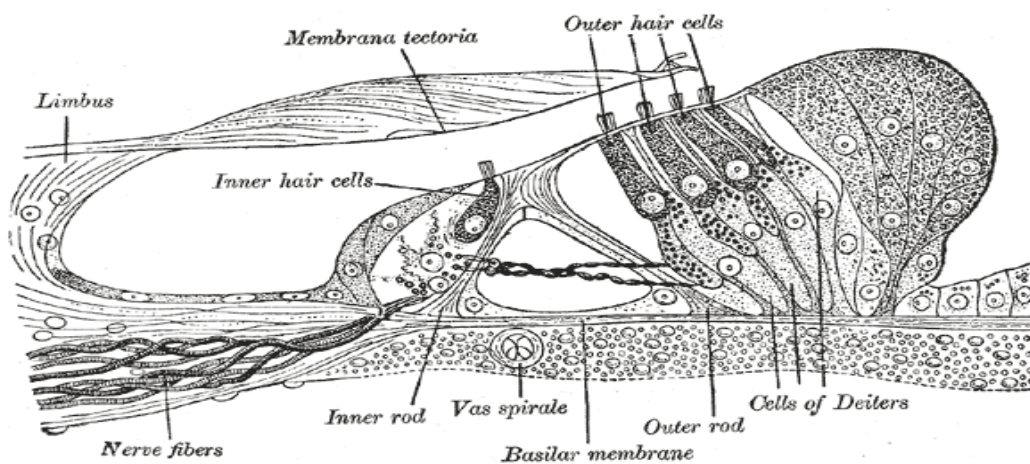


Bild 3. Inre och yttre hårcellerna. Hämtat från [http://translate.google.se/translate?hl=sv&langpair=en%7Csv&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Hair\\_cell](http://translate.google.se/translate?hl=sv&langpair=en%7Csv&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Hair_cell)

Balansorganet består av tre båggångar: horisontell (lateral), bakre och främre kanaler, och två hinnsäckar: saccula och utricula.

Hörsel- och balansnerverna är två separata men sammantvinnade fibrer som har en förbindelse med det centrala nervsystemet och hjärnstammen (Møller, 2006). **Hörselnerven** innehåller två typer av nervfibrer, typ I och typ II, varav typ I har förbindelse med inre hårcellerna (IHC) och typ II med de yttre hårcellerna (OHC). I hjärnstammen finns flera **omkopplingsstationer**, varav den första benämns cocleariskärnorna (coclear nucleus), och den andra övre olivkärnan (superior olivary complex), följs av fyrhögsplattan (inferior colliculus) och mediala knäkroppen (medial geniculate body). Sista stationen i hörselsystemet är hörselcentrum (auditory cortex) (Møller, 2006) (Bild 4.) och det är först där ljud blir till meningsfull information. De IHC har anslutning i första hand till de afferenta nervbanorna och de OHC till de efferenta nervbanorna (Musiek & Chermak, 2007; Pickles, 2005).

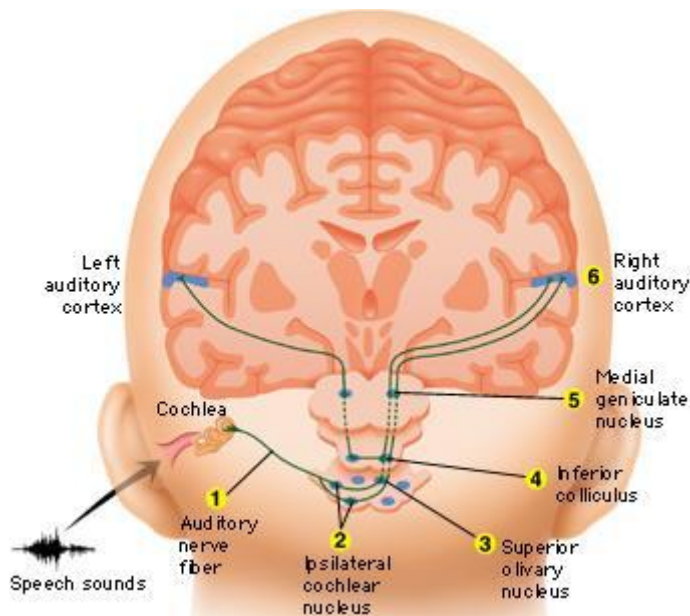


Bild 4. Genomsnitt av det centrala hörselsystemet. Hämtat från <http://www.positscience.com/science/how-training-works/program-design/auditory-system>

När ljudvågen når yttreörat och sedan passerar genom trumhinnan, överförs energi till hörselbenen. Den mekaniska ljudvågen (vibrationerna) i hörselbenen stimulerar innerörat (cochlean). Den mekaniska ljudvågen från mellanörat till cochlea förvandlas till elektrisk signal i basilarmembranet och därmed i Cortiska organet. Hela hörselsystemet är tonotopiskt organiserat och för cochlea är de höga frekvenser lokaliserade till basen av cochlea medan de låga frekvenserna är lokaliserade till toppen (apex). Hörselnerven för vidare signalerna till hjärnstammen och genom de olika omkopplingsstationerna till hörselcentrum.

### 2.3. Hörselnedsättning

Hörselskador kan uppstå på en eller flera olika nivåer i hörselsystemet, från yttre- eller mellanörat, via innerörat eller högre upp i de centrala hörselbanorna. Det finns olika typer av hörselskador beroende på vilken del av örat är påverkad. **Ledningshinder** orsakas av svårigheter med överföring av ljud i yttreörat eller i mellanörat. **Sensorineural hörselnedsättning** orsakas av skador i innerörat, hörselnerven eller hörselsystemet. Sensorineural hörselnedsättning kan delas in i cochlear (inneröre), retrocochlear (hörselnerv) och central (auditiva hörselsystemet) hörselnedsättning. **Kombinerad typ av hörselnedsättning** är när hörselnedsättningen orsakas av både ledningsfel och sensorineural skada (Møller, 2000; Stach, 1998).

Antalet hörselskadade i samhället ökar. Det är 13,3 – 14 procent av Sveriges befolkning i åldrarna 16-84 som upplever hörselnedsättning till någon grad (Statistiska Centralbyrå/SCB, 2005-2007). Enligt SCB:s undersökningar av levnadsförhållanden (ULF) år 2007 har 14,5 procent av männen och 12,1 procent av kvinnorna i åldrarna 16-84 år en subjektiv hörselnedsättning. I gruppen äldre än 85 år har 42,2 procent av männen och 45,5 procent av kvinnorna en subjektiv hörselnedsättning. År 2005 uppskattades det att 278 miljoner människor i världen hade en hörselnedsättning, inkluderande lätt, måttlig och grav hörselnedsättning (WHO, 2006) (Tabell 1).

Hörselskadan kan medföra svårigheter till exempel med att aktivt delta i möten eller på konferenser eller att samtala per telefon. Detta kan i sin tur leda till isolering på arbetsplatsen.

Hörselnedsättning kan upplevas som handikappande och kan leda till långvariga sjukskrivningar och förtidspensioneringar. Detta i sin tur medför ekonomiska konsekvenser för både individen och samhället. Grimby och Ringdahl (2000) kom fram i sin studie att trots hörselnedsättning och eventuell tinnitus (12 av 35 individer), som gjorde att hörselskadade blev lättare trötta och kände sig isolerade, var det viktigt att kunna arbeta heltid. Även privatlivet kan bli drabbad på grund av minskad socialt umgänge.

### 2.3.1 Orsaker till hörselnedsättning

En hörselnedsättning eller dövhet kan vara medfödd (genetisk orsak eller sjukdom) eller förvärvad (exponering av buller, lösningsmedel, sjukdomar, läkemedel, ålder). Den sammantagna graden av hörselnedsättningen anses ofta bero på en kombination av flera orsaker där det finns stora individuella skillnader i hur känslig man är för de olika exponeringarna. Troliga bidragande orsaker till dessa skillnader är ålder, kön, genetisk bakgrund, livsstilsfaktorer samt exponering för ototoxiska läkemedel och/eller lösningsmedel samt buller.

Karlsson och Pyykkö (2002) beskriver hur smärtstillande läkemedel, genetiska faktorer, lösningsmedel, stegrat kolesterolvärde och blodtryck, tobaksrökning och vibrationsskador har negativa effekter på hörseln. De här riskfaktorerna tillsammans med buller är några av orsakerna till hörselnedsättning.

Graden av hörselnedsättning enligt WHO:s definition (1991) är medelvärde på fyra frekvenser (500, 1000, 2000 och 4000 Hz) (Tabell 1.). De här fyra frekvenserna använder man när man räknar ut medelvärdet på hörselnedsättningen.

**Tabell 1.** Grades of hearing impairment. Hämtad från [http://www.who.int/pbd/deafness/hearing\\_impairment\\_grades/en/index.html](http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/index.html)

Grade of impairment	Corresponding audiometric ISO value	Performance	Recommendations
<b>0 - No impairment</b>	25 dB or better (better ear)	No or very slight hearing problems. Able to hear whispers.	
<b>1 - Slight impairment</b>	26-40 dB (better ear)	Able to hear and repeat words spoken in normal voice at 1 metre.	Counselling. Hearing aids may be needed.
<b>2 - Moderate impairment</b>	41-60 dB (better ear)	Able to hear and repeat words spoken in raised voice at 1 metre.	Hearing aids usually recommended.
<b>3 - Severe impairment</b>	61-80 dB (better ear)	Able to hear some words when shouted into better ear.	Hearing aids needed. If no hearing aids available, lip-reading and signing should be taught.
<b>4 - Profound impairment including deafness</b>	81 dB or greater (better ear)	Unable to hear and understand even a shouted voice.	Hearing aids may help understanding words. Additional rehabilitation needed. Lip-reading and sometimes signing essential.

Grades 2, 3 and 4 are classified as **disabling hearing impairment**.

The audiometric ISO values are averages of values at 500, 1000, 2000, 4000 Hz.

#### 2.3.1.1 Buller

Buller är vanligt förekommande på flera olika typer av arbetsplatser och en av riskfaktorerna till hörselnedsättning, men även till tinnitus.

Hörselnedsättning på grund av buller (noise-induced hearing loss, NIHL) kan vara temporär eller permanent. Det är associerat med exponering för buller, och är en bilateral sensorineural, cochlear hörselnedsättning som påverkar höga frekvenser vid 3000, 4000 och 6000 Hz (Møller, 2006; Stach, 1998).

### **2.3.1.2. Lösningsmedel**

Det finns olika kemiska ämnen som kan vara skadliga för hörseln, som exempel lösningsmedel, metaller, celloxidationshämmare, polyklorerade bifenyler (PCB) och bekämpningsmedel, och kemiska ämnen kan även göra människor mer sårbara för negativa effekter av buller (Johnson & Morata, 2010).

### **2.3.1.3. Läkemedel**

Hörselrelaterade bieffekter av mediciner, som exempel hörselnedsättning, yrsel, svindel, dövhet och tinnitus, är inte ovanliga enligt Lee, Mistry, Uppal och Coatesworth (2005). Många patienter, speciellt de äldre, kan ta många mediciner för olika problem. Mediciner som kan orsaka tinnitus är antibiotika som tobramycin; icke-steroida anti-inflammatoriska (NSAID) som Aspirin®, Ibuprofen® och Naproxen®; antimalaria eller antituberkulos mediciner; anticancer mediciner som Cisplatin®, Carboplatin®; diuretika som Furosemid® mot hjärt- och kärlsjukdomar; antiepileptiska mediciner; antidepressiva mediciner; antirökmediciner; antihistaminer med flera.

### **2.3.1.4. Ålder**

Åldersrelaterad hörselnedsättning – presbycusis – är en vanlig orsak till hörselsvårigheter hos äldre människor. Med stigande ålder avtar förmågan att höra dels på grund av den naturliga åldrandeprocessen men även den genetiska bakgrunden, kön och livsstilsfaktorerna påverkar hörseln. Många äldre medicinerar också, med en eller flera läkemedel, och dessa kan, tillsammans och var för sig, inverka negativt på hörseln. Hörselnedsättning vid presbycusis har studerats i flera undersökningar (ISO, 2000; Møller, 2000; Parving, Biering-Sorenson, Bech, Christensen & Sorenson, 1997; Stach, 1998). Presbycusis är bilateral, vanligtvis symmetrisk och i huvudsak sensorineural dvs det är nervcellerna i cochlean eller i hörselnerven som är skadade. Det är i första hand diskantområdet som är mest drabbat.

## **2.4. Tinnitus**

Ordet tinnitus är latin och betyder ”ringning i öronen”, klingande ringning, klirr eller skrammel. Tinnitus beskrivs av Gerhard Andersson (2000) som upplevelsen av ljud i frånvaro av yttre stimulering. Møller (2006) beskriver att det finns två generella typer av tinnitus; subjektiv och objektiv. Vilket även Lockwood et al (2002) beskriver; *Objektiv tinnitus* kan vara pulserande, muskulär eller spontan. Patienter med objektiv tinnitus hör riktiga ljud som kan komma till exempel från vibrationer från turbulent blodomlopp som når innerörat. Muskulär orsak kan vara spasmer i stapedius eller tensor tympani muskeln. Spontan objektiv tinnitus kan orsakas av spontana vibrationer från ytter hårcellerna i innerörat som producerar ljud, som kallas för spontana otoakustiska emissioner. *Subjektiv tinnitus*, som kallas ofta för enbart tinnitus, har olika orsaker som öronrelaterad hörselnedsättning, neurologiska, infektioner, drogrelaterade och andra orsaker. Öronrelaterade orsaker är till exempel bullerskada, åldersrelaterade (presbycusis), otoskleros, Ménières sjukdom och plötslig dövhet. Bullerskadan är en av de vanligaste orsakerna till hörselnedsättning tillsammans med åldersnedsättning. Neurologiska orsaker kan vara skallskada, whiplash-skada/pisksnärtskada, multipel skleros (MS), tumör. Infektioner som kan orsaka subjektiv tinnitus är till exempel mellanöreinflammation, hjärnhinneinflammation, syfilis. Som drogrelaterade orsaker till tinnitus kan räknas med vanliga biverkningar från många mediciner som exempel salicylat, anti-inflammatoriska, antibiotika, anticancer mediciner. Andra orsaker kan komma från käken och nacken och från tänderna (bettfysiologiska problem).

Tinnitus är vanligt och 10-15 procent av den vuxna befolkningen har tinnitus (Andersson, Baguley, McKenna & McFerran, 2005). Ungefär 0,5 – 3 procent av befolkningen har

signifikanta problem med tinnitus, det vill säga så stora problem att det påverkar livskvalitén negativt.

Det finns flera orsaker till tinnitus. Andersson et al (2005) beskriver att tinnitus prevalensen ökar med åldern och den vanligaste orsaken till tinnitus är på grund av ålder. Enligt Lockwood, Salvi och Burkard (2002) finns dessutom andra orsaker som exponering för buller, biverkningar av läkemedel, olika sjukdomar (ex Ménières sjukdom, eller vestibulär schwannom/akustikusneurinom), hjärt- och kärlsjukdomar (högt blodtryck, lågt blodtryck, åderförkalkning), fysiska skador (nack- och skallskador), förslitningar i halsrygg, infektioner, tandbesvär (felaktigt bett), vaskulära tillstånd (blodcirkulation i innerörat), psykologiska orsaker (stress, depression). Tinnitus finns även hos personer med normal hörsel och behöver alltså inte finnas i kombination med hörselnedsättning.

Enligt Simmons (2008) däremot är ursprunget till tinnitus en funktionsstörning i nervceller i det perifera eller centrala hörselsystemet. Oftast har tinnitus bedömts att innebära skador på nervändar i hårcellerna vid basen av cochlea, vilket påverkar de högre frekvenserna negativt.

Det finns olika svårighetsgrader av tinnitus. Enligt Klockhoff (citerad i Andersson, 2000; Andersson et al, 2005) graderas tinnitus från grad I till grad III. **Grad I** är svagt ljud, som inte finns jämt (utan endast i tyst miljö), **grad II** är ständiga, störande ljud som går att maskera bort med störande omgivningsljud och **grad III** är ständiga, starka ljud som är mycket störande och som påverkar livskvalitén negativt. Det pågår mycket forskning om tinnitus och som Eggermont och Roberts (2004) beskriver, ju mer vi lär oss om tinnitus, desto mer lär vi oss hur vi kan förebygga och hantera tinnitus.

Hendrickx et al. (2007) gjorde en stor europeisk studie med sju länder inblandade i (Belgien, Danmark, Tyskland, Finland, Italien, Holland och England) där man undersökte 189 familjer. Varje familj innehöll minst tre syskon. Det blev 981 individer mellan åldern 50-75 år. Man fann 21,2 procent prevalens av tinnitus, där manliga deltagare representerade 25,2 procent och kvinnliga 17,8 procent. Resultaten visade att personer som hade syskon med tinnitus, hade 1,7 gånger högre risk att få tinnitus. De hittade en signifikant familjär effekt för tinnitus, genom ett signifikant samband att få tinnitus om ett syskon också hade tinnitus. Sambandet kvarstod även efter man uteslutit påverkan av ålder, kön och hörselnedsättning hos syskonen.

Engineer et al (2011) har utvecklat en invasiv metod för att behandla tinnitus med elektronisk stimulering, genom att skapa en riktad neural plasticitet med vagus nerv stimulering (VNS) i nacken och kombinera med ljud. De kunde i sin studie, genom att koppla ihop VNS med toner (som inte motsvarar tinnitus frekvens utan övriga frekvenser), vända beteendemässiga korrelat av tinnitus hos bullerexponerade råttor, och eliminera tinnitus. Förbättringen kvarstod under flera veckor i deras studie. Syftet var att råttorna skulle bli mer mottaglig för de övriga frekvenserna och på detta sätt bli mindre känslig för tinnitus.

## 2.5. Smärtstillande läkemedel

Smärtlindrande läkemedel påverkar det perifera och centrala nervsystemet på olika sätt. Till NSAID (icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel) tillhör även substansen acetylsalicylsyra (Ahmad, Bhanji, Pal & Karim, 2010).

Enligt Johnson och Morata (2010), Møller (2000) och Rybak (2008), kan många vanliga läkemedel vara ototoxiska, dvs orsaka hörselskador. När något är ototoxiskt innebär det att läkemedel eller andra ämnen är giftiga för hörsel- och/eller vestibulära systemet. Ototoxiska

medel orsakar cellskador i innerörat, först OHC (Rybak, 2008), och IHC följer om läkemedelskoncentrationen är tillräckligt hög (Schacht & Hawkins, 2006).

Enligt Stach (1998) är flera familjer av läkemedel ototoxiska, till exempel antibiotika med aminoglycosides, cytostatika (Cisplatin®, Carboplatin®), antimalaria medicin (Kinin®), loopdiuretika (Furosemid®). Hörselnedsättning orsakad av den här typen av ototoxiska medel är ofta permanent, sensorineural, bilateral och symmetrisk (ibid.).

Tinnitus förekommer ofta tillsammans med hörselnedsättning orsakad av läkemedel. Jung, Rhee, Lee, Park och Choi (1993) beskrev biverkningar som lätt till måttlig temporär hörselnedsättning och tinnitus av salicylat i höga doser. Den aktiva ingrediensen av pilträds bark som kallades för salicin, isolerades av Leroux 1829. Sodium salicylat användes första gången 1875 för behandling av reumatisk feber. Hoffman, som var kemist, framställde acetylsalicylic acid som redan då benämndes som Aspirin®, år 1899. Salicylsyra finns till exempel i Aspirin®, Magnecyl®, Bamyl®, Dispril® och Treo®. Karakteristiskt för salicylat-framkallad tinnitus är en högfrekvenston. Jung et al (1993) skriver om biverkningar som liknar salicylat-framkallad tinnitus vid användning av andra icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel som innehåller till exempel ibuprofen (t ex Iprex®, Brufen®, Ibuprofen®), naproxen (Naproxen®, Naprosyn®), diklofenak (Voltaren®), indometacin (Confortid®, Indomee®), ketoprofen (Orudis®) och disopyramid (Durbis®).

Salicylater är härledda av salicylsyra, där substansen acetylsalicylsyra finns. Aspirin® är ett av de mest använda läkemedlen i världen, med effekter på feber, smärta och inflammation. Dessa läkemedel har många biverkningar inklusive tinnitus och mild till måttlig bilateral sensorineural hörselnedsättning, som ofta är temporär (Cazals, 2000; Johnson & Morata, 2010; Lonsbury-Martin & Martin, 2007; Rybak, 2008), men det har även rapporterats om permanenta hörselnedsättningar (Ahmad et al, 2010). Salicylater och NSAID kan påverka hörseln, däremot inte paracetamol (Garcia, Martinez, Agusti, Mencia & Asenjo, 2001; Lee et al, 2005).

Yang, Huang, Liu, Xiao och Peng (2009) skriver att stora doser salicylat kan orsaka måttlig hörselnedsättning och tinnitus, vilket är välkänt. Deras studie med råttor, visade att långvarig användning av salicylat troligtvis förhöjer prestin-värdet, vilket är ett protein i yttre hårcellerna. Förändringar i prestin-värdet kan vara en mekanism, varför salicylat kan framkalla tinnitus i de yttre hårcellerna genom att förhöja den cochleära amplifikationen.

## 2.6. Buller

Buller definieras som icke önskvärt ljud, som omfattar både hörselskadligt och störande ljud (Arbetsmiljöverkets författningssamling/AFS, 2005). Buller är en miljöfaktor som påverkar människors hälsa och livskvalité. Buller orsakar hörselnedsättning, tinnitus, sömnproblem, fysiologiska stressreaktioner, försämrad inlärning, ökad hjärtfrekvens, ökat blodtryck och immunologiska förändringar (Socialstyrelsen, 2009).

Den lämpligaste exponeringsmätning för buller på arbetsplatsen är den A-vägda decibel i genomsnitt dB(A), vanligen under en 8-timmars arbetsdag ( $L_{Aeq,8h}$ ) (Concha-Barrientos, Campbell-Lendrum & Steenland, 2004). Gränsvärdet för bullerexponering enligt Arbetsmiljöverket (AFS, 2005) är 85 dB  $L_{EX,8t}$  vilket även WHO har (Concha-Barrientos et al, 2004), som beskriver definitionen för exponering 85 dB  $L_{Aeq,8t}$ . Enligt Clark (2008) och Stach (1998) kan så kallad bullerinducerad hörselnedsättning eller noise induced hearing loss (NIHL) vara temporär, temporary threshold shift (TTS) eller



permanent, permanent threshold shift (PTS). Stach (1998) beskriver att några av de akustiska faktorer som skadar cochlea är intensiteten, frekvenssammansättningen och varaktigheten av exponeringen för ljudet. PTS drabbar först i de OHC, och om exponeringen fortsätter så kan det även skada de IHC (ibid.).

Johnson och Morata (2010) beskriver att NIHL utvecklas successivt efter en lång tid, 8-10 års, exponering av buller. Skadligt buller anses vara en exponering för kontinuerliga bullernivåer på mer än 85 dB(A) under 8 timmar/dag, men även kortare period kan vara tillräckligt för att orsaka en hörselnedsättning. En hörselnedsättning orsakad av buller får ett karaktäristisk utseende i audiogrammet, dvs mätresultatet vid tonaudiometri (Axelsson, 1979). Detta så kallade bullerdipp är mest uttalad i frekvensområdet 3000-6000 Hz och speciellt vid 4000 Hz (Møller, 2006). Den här typen av bullerdipp är ofta kombinerad med tinnitus.

Både buller och lösningsmedelsexponering orsakar förlust av hårceller, både hos människa och hos djur. När det gäller hörselskador orsakade av buller har det visat sig i djurstudier att den genetiska komponenten har betydelse för hur stor effekt bullret har (Skjönsberg, Herrlin, Duan, Johnson & Ulfendahl, 2005). Detta gäller även för ålder både hos djur samt människa (Skjönsberg, Halsey, Ulfendahl & Dolan, 2007).

Enligt Stanbury, Rafferty och Rosenman (2008) har arbetare i bullriga industrier risk för hörselnedsättning och man räknar med att omkring 30 miljoner arbetstagare utsätts för buller varje dag. De fann att hörselnedsättning ökade kraftigt med ålder och visade 44,2 procent ökning hos de som var 75 år och äldre.

Toppila, Pyykkö och Starck (2001) studerade sambandet mellan buller, ålder och andra riskfaktorer (rökning, kolesterol, systolisk och diastolisk blodtryck och användningen av smärtstillande medel) för bullernedsättning (NIHL), och fann att ålder och dessa olika riskfaktorer påverkar utvecklingen av NIHL. De fann också att äldre personer är känsligare för att utveckla bullerskador än vad yngre är.

## **2.7. Lösningsmedel**

Pouyatos och Fechter (2007) beskriver att exponeringen av kemikalier på arbetsplatsen kan skada hörseln. Kemiska föreningar kan vara ototoxiska i sig, men kan även interagera med buller. Organiska lösningsmedel, metaller och cellandningshämmare skadar mestadels innerörat och dess OHC. Oftast orsakar dessa kemiska ämnen en hörselnedstättning i mittfrekvens-området, jämfört med ototoxiska läkemedel som tenderar att orsaka en högre frekvent hörselnedsättning. Kolmonoxid, bly, mangan, styren som används vid plasttillverkning, toluen, som finns i bensin och xylen (lösningsmedel i bensin) har visat sig ge hörselnedsättning av sig själva eller för att öka effekten av NIHL (ibid.).

Enligt Johnson och Morata (2010) är de kemikalier såsom organiska lösningsmedel, metaller och cellandningshämmare kända för sina neurotoxiska effekter på både hårcellerna i innerörat och i det centrala auditiva systemet, medan bullerexponering är särskilt skadligt för snäckan. Både exponering för buller och ototoxiska kemikalier kan orsaka skador i innerörat via gemensamma mekanismer såsom minskat blodflöde och bildandet av fria radikaler, som också kallas reaktiva oxygen species (ROS) (ibid.).

Enligt Gopal (2008) finns det miljoner människor runt om i världen som är utsatta för industriella organiska lösningsmedel, till exempel toluen och xylen. Morata och Johnson (2010) visar i sin översikt att det finns ett samband mellan yrkesmässig exponering för vissa lösningsmedel (styren och toluen samt blandningar av lösningsmedel) och hörselskada.

## 2.8. Tvillingregister

Enligt befolkningsstatistiken (SCB, 2007) är andelen enäggstvilling födselar 0,3 – 0,4 procent världen över. Att föda tvåäggstvillingar varierar mellan olika familjer och folkslag, hos svenskar är det 0,8 – 0,9 procent.

Sverige har ett helt unikt tvillingregister, som är världens största i sitt slag. Det svenska tvillingregistret förvaltas av Karolinska Institutet vid Institutet för miljömedicin vid Enheten för genetisk epidemiologi i Solna. I registret, där deltagandet är frivilligt, finns i princip alla tvillingar födda i Sverige sedan 1886. Registret består av olika delar, som är indelade efter födelseperioder, vilka vi kallar kohorter. Materialet består av över 89 000 tvillingpar. Mellan en och två procent av alla födselar är tvillingfödselar. Denna siffra varierar något i olika delar av världen. Av de tvillingpar som föds utgörs ungefär 1/3 av enäggstvillingar, 1/3 likkönade tvåäggstvillingar och 1/3 olikkönade tvåäggstvillingar. Tvillingregistret används för kliniska, epidemiologiska och genetiska studier (Lichtenstein et al., 2002). Inom genetisk epidemiologi studerar man arvsmassans karakteristika i relation till sjukdomsförekomst samt äftlighet för sjukdomar med hjälp av till exempel tvillingstudier (Ahlbom, Alfredsson, Alfvén & Bennet, 2006).

Enäggstvillingar (monozygota, mz) är genetiskt identiska och har oftast identisk hörsel vid födelsen och denna studie ger en möjlighet att studera hur miljöfaktorer påverkar hörseln. Tvåäggstvillingar (dizygota, dz) uppvisar i genomsnitt 50 procent genetisk likhet och är precis som vanliga syskon och behöver inte ha identisk hörsel vid födelsen. Båda tvillingtyperna behövs för att göra tvillingstudier. Generellt använder man tvillingmaterial i forskning för att belysa viktiga frågeställningar och undersöka olika sjukdomar som kan relateras till äftliga faktorer och miljöfaktorer.

## 2.9. Hörselmätning/audiometri

För att bestämma hörtrösklar används psykoakustiska mätmetoder. En av metoderna är tonaudiometri. Detta är ett detektionstest där lyssnaren skall aktivt reagera på ljudsignalen genom att trycka på en knapp när lyssnaren hör en ljudsignal. Mätningen sker enligt standardiserad mätmetod enligt den s k ascenderande (uppåtgående) eller modifierade Hughson-Westlake-metoden (SAME, 1983). Tonerna presenteras antingen som luftledda signaler genom en hörlur på ytterörat eller som benledda signaler genom en benledningstelefon placerad på processus mastoideus bakom örat.

0 dB HL refererar till hörtröskeln för unga, friska, normalhörande personer och graden av hörselnedsättning jämförs mot detta.

Man undersöker hörtrösklarna vid 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000, 8000, 500, 250 och 125 Hz. Man presenterar en väl hörbar signal och därefter minskar signalen i 20 dB-steg tills tonen inte uppfattas. Därefter ökar man nivån i 5 dB-steg tills den blir hörbar igen. Sedan sänker man nivån med 10 dB och ökar med 5 dB-steg tills samma svar vid en och samma nivå erhållits tre gånger, vilken är den nivå som fastställs som hörtröskel. Resultaten visas som en mätpunkt vid varje frekvens i ett audiogram. Mätningen genomförs ett öra i taget.

## 2.10. Problemformulering

Oftast föregås tinnitus av en hörselskada som resultat av en skada på innerörat, på grund av ålder, buller eller annan skada (se 2.4.). Men alla individer som har hörselnedsättning, får inte tinnitus. Studiens mål var att undersöka förekomsten och sambandet för en del yttre faktorer, som kan orsaka tinnitus och hörselnedsättning hos den här kohorten.



### **3. SYFTE OCH FRÅGESTÄLLNINGAR**

#### **3.1. Syfte**

Det här projektets syfte var att undersöka förekomsten av tinnitus bland tvillingar. Vidare ville man undersöka sambanden mellan tinnitus respektive hörselnedsättning och egenrapporterad användning av smärtstillande läkemedel samt yrkesmässig exponering för buller eller lösningsmedel. Syftet var att få kunskaper om riskfaktorer för tinnitus och hörselnedsättning för att kunna förebygga detta.

Det finns endast en tidigare studie (Karlsson et al, 1997) där man undersökt yttre faktorer påverkan på hörselnedsättning hos tvillingar, men inga studier där man undersökt tinnitus och därför är det insamlade materialet unikt. Vid födseln har enäggstvillingar vanligtvis identisk hörsel och de är lika känsliga för naturlig hörselnedsättning på grund av åldrandet. I den här studien vill man undersöka vilken inverkan arvet respektive vilken betydelse de olika miljöfaktorerna har för förekomsten av tinnitus och hörselnedsättning.

#### **3.2. Frågeställningar**

##### **3.2.1. Frågeställning 1:**

Hur stor andel av tvillingarna har tinnitus?

3.2.1.1. Vilken grad av tinnitusbesvär (lindrig, medelsvår, svår) har denna undersökningsgrupp?

3.2.1.2. Finns det någon ärftlighet för tinnitus?

3.2.1.3. Finns det ett samband mellan hörselnedsättning och tinnitus?

##### **3.2.2. Frågeställning 2:**

Har smärtstillande läkemedel använts regelbundet, och i så fall vilka?

3.2.2.1. Finns det ett samband mellan användning av salicylater/NSAID och tinnitus?

3.2.2.2. Finns det ett samband mellan användningen av salicylater/NSAID och hörselnedsättning?

##### **3.2.3. Frågeställning 3:**

Hur ser tvillingarnas yrkesmässiga exponering för buller och lösningsmedel ut?

3.2.3.1. Finns det ett samband mellan denna exponering och tinnitus?

3.2.3.2. Finns det ett samband mellan denna exponering och hörselnedsättning?

#### **3.2.4. Frågeställning 4:**

Hur påverkas tinnitus av stigande ålder?

3.2.4.1. Är ålder en confounding faktor för tinnitus hos tvillingar som utsatts för olika riskfaktorer?

3.2.4.2. Är ålder en confounding faktor för hörselnedsättning hos tvillingar som utsatts för olika riskfaktorer?

## 4. MATERIAL OCH METOD

### 4.1. Ansats

Studiens ansats är kvantitativ, det vill säga att ansatsen och metoden innebär vetenskapligt förhållningssätt inom naturvetenskap. Målet med den kvantitativa ansatsen är att mäta och förklara (Nyberg, 2000).

Vår förhoppning med denna studie var att undersöka orsakssamband mellan tinnitus och hörselnedsättning och läkemedelsanvändning, samt exponering för buller och lösningsmedel. Studien har en tvärvetenskaplig ansats från olika forskningsfält som audiologi, epidemiologi och miljömedicin som kommer att samarbeta.

Studien är epidemiologisk, vilket innebär läran om sjukdomars förekomst i befolkningen. Det avser vetenskapen om förekomst av sjukdomar och deras orsaksfaktorer där man undersöker sammanhang av orsakssamband. Epidemiologiska studier mäter oftast effekterna av riskfaktorer eller exponering på förekomsten av en viss sjukdom. Detta gäller även vid förekomsten av läkemedelsbiverkningar (Ahlbom et al., 2006). Det finns olika typer av studier och de vanligaste är till exempel kohort-, tvärsnitt- eller fall-kontrollstudie. Den här studien är retrospektiv tvärsnitts- och kohortstudie, det vill säga tittar bakåt i tiden och där samma grupp av människor som på något sätt kan avgränsas (Ludvigsson, 2002). Enligt Ludvigsson kan kohortstudien visa på stark koppling mellan riskfaktor och utfall men man kan inte peka ut vad som är orsaken till utfallet.

### 4.2. Datainsamling

I denna uppsats har undersökts delar av ett grundmaterial som var insamlat i början av 1990-talet av Karlsson, Harris och Svartengren (1997) vid Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge. I denna studie undersöks påverkan av olika smärtstillande mediciner, buller och lösningsmedel för utvecklingen av tinnitus.

Ur enkätsvaren undersöktes information om vilka individer som uppgett tinnitusbesvär, och vilka läkemedel de har använt regelbundet. Undersökning gjordes även av de individer som använt smärtstillande läkemedel regelbundet, men inte uppgett tinnitus besvär. I studien undersöktes även tvillingarnas exponering för buller och/eller lösningsmedel.

Man kan använda en bullerdosimeter för att mäta bullerexponering på en arbetsplats, och i Sverige motsvarar den  $L_{pAeq} = 85$  dB(A) under en 8 timmars arbetsdag (Johansson, 2002). Uppgifter om bullernivåerna i denna studie bygger på kända mätningar som är genomförda på olika arbetsplatser och för olika yrken i Sverige under åren. Uppgifterna om yrken som tvillingarna haft baseras på vad som angetts i enkäten. Informationen angående bullernivåer på de olika arbetsplatserna baseras dessutom på ett särskilt frågeformulär angående exponering för buller och lösningsmedel som skickades i efterhand till de företagshälsovårder/arbetsgivare som angetts av respondenterna i enkäten.

Beräkningsproceduren för kumulativ (adderad) bullerdos gjordes genom att beräkna arbetstiden på varje arbetsplats samt tilldela arbetsplatsen en specifik bullerkod, vilken bestämde genomsnittlig bullerdos på just den arbetsplatsen. I en särskild formel med en logaritmisk skala, adderades sedan bullerdoserna och arbetstiderna för hela arbetslivet. Se appendix för beräkningsprocedur för kumulativ bullerdos.

En liknande modell användes för att beräkna den kumulativa lösningsmedelsexponeringen genom att beräkna arbetstiden på varje arbetsplats och exponeringsnivån för varje lösningsmedel. (Appendix för beräkningsprocedur för kumulativt lösningsmedel).

### 4.3. Urval och urvalskriterier

Studiepopulationen har utgått ifrån en tvillingkohort bestående av 1114 individer boende i Stockholm och Uppsala, vilka fanns registrerade i Svenska tvillingregistret år 1992.

Ursprungligen fick alla manliga tvillingar födda mellan 1914-1958 boende i Stockholm och Uppsala år 1992 (1624 individer) en enkät (I) hemskickad med förfrågan om att delta i studien. 510 individer valde att inte delta i studien. Ingen analys av orsakerna till detta gjordes. Den slutgiltiga kohorten bestod av 1114 individer, vilka besvarade dels en mer omfattande enkät II om hälsotillstånd, möjliga riskfaktorer samt hörselstatus. Alla individer genomgick också ett hörselprov (audiogram). Audiogram gjordes enligt gällande metodbok, bilateralt mellan frekvenserna 125 – 8000 Hz (2.9.). Den här studien baseras på data från enkät II samt på resultaten från hörselproven.

I denna retrospektiva tvärsnitts- och kohortstudie ingick 557 par manliga tvillingar, varav 251 par enäggstvillingar (som delar 100 procent av sina gener) och 297 par tvåäggstvillingar (som delar 50 procent av sina gener, precis som vanliga syskon), i åldrarna 34-78 år (födda 1914-1958).

#### 4.3.1. Urval för tinnitusbesvär, läkemedelsanvändning, exponering för buller och lösningsmedel

Ur enkäten använde vi oss utav frågan angående tinnitus för att välja ut en av grupperna. I enkäten ställde man frågan: ”Besvärar Du av susningar eller ringningar i öronen?” Alternativ ja eller nej; om ja, hur många år, och

”Om Du har öronsusningar, hur besvärande är de?

- ☐ **lindriga** (grad I), går att tänka bort,
- ☐ **medelsvåra** (grad II), finns mestadels, besvärar inte dagtid men ger mig sömnbesvär
- ☐ **svåra** (grad III), dominerar livet, går inte att tänka bort?”

Grad I-III enligt Klockhoff (se 2.4.)

För att välja ut läkemedelsgruppen användes enkätfrågan: ”Kryssa för de värktabletter Du regelbundet tar för närvarande”, med alternativen: magnecyl, albyl, bamyl, aspirin, dispril, treo, alvedon, reliv, panodil, ipren, ibru, nurofen eller annat. Från svaren på denna fråga gjordes urvalet till läkemedelsanvändare av salicylater och NSAID bland de som angivit att de använt sådana läkemedel.

För bullergruppen användes enkätfrågan: ”Upplevde Du själv någon eller några av de numrerade anställningar Du angav på sidan 8 som bullriga?” med alternativ ja eller nej. Denna fråga hade många följdfrågor om bullrets omfattning. Dessutom kontrollerades detta med en särskild self-report enkät III skickad till arbetsgivare/företagshälsovårder och utifrån all denna information tilldelades varje deltagare en uppskattad kumulativ bullerdos (se beskrivning ovan). Denna bullerdos användes sedan som urval för bullerexponering. Gränsen för att vara bullerexponerad sattes till en kumulativ bullerdos på 85 dB(A) eller mer.

För gruppen som exponerats för lösningsmedel användes frågan: ”Har någon eller några av de numrerade anställningar som Du angav på sidan 8 inneburit att Du arbetat med eller på annat sätt regelbundet utsatts för lösningsmedel?” med svarsalternativ ja eller nej. Man frågade efter olika lösningsmedel som exempelvis färg/lacker, kemtvättvätskor, bensin, rengöringsmedel, lim eller annat. Dessutom kontrollerades detta med en särskild self-report enkät skickad till arbetsgivare/företagshälsovårder och utifrån all denna information fick varje deltagare en kumulativ lösningsmedelsexponering (se beskrivning ovan) angiven. Men eftersom lösningsmedelsexponeringarna var svåra att kvantifiera utifrån inkomna mätresultat, beslutades att vi för denna studie endast skulle registrera exponering för lösningsmedel i arbetslivet med Ja (>0) eller Nej (<0).

För att validera de angivna arbetsförhållandena användes en jobb-exponeringsmatris (JEM). Matrisen innehåller uppgifter om bullernivåer och lösningsmedelsnivåer i alla yrken.

#### 4.3.2. Inkluderingskriterier för denna studie

Från det ursprungliga grundmaterialet (n=1114) identifierade vi dels individer som uppgett tinnitusbesvär av olika grader (n=146, se 4.3.1), dels de som använt regelbundet smärtstillande läkemedel av typen salicylat eller NSAID (n=78), dels de som exponerats för buller i arbetslivet och som hade en kumulativ bullerdos  $\geq 85$  dB(A) (n=505; se beskrivning under 4.3. för hur den kumulativa bullerdosen räknats fram) eller för de som exponerats för lösningsmedel i arbetslivet (n=289; se beskrivning under 4.3. för hur lösningsmedelsexponeringen räknats fram).

Tabell 2 visar den procentuella fördelningen av dessa grupper i hela kohorten.

Tabell 3 visar hur de individer som uppgett tinnitusbesvär (totalt n=146), fördelar sig mellan de övriga riskfaktorerna; salicylat/NSAID (n=13), kumulativ bullerdos  $\geq 85$  dB(A) (n=87) samt lösningsmedelsexponering (n=42).

**Tabell 2.** Beskrivning av materialet för hela urvalet (n=1114), antalet individer med de olika exponeringarna.

Hela urvalet				
Variabler		Antal	Andel (%)	Totalt
Tinnitus	Ja	146	13,47	1084
	Nej	938	86,53	
Salicylat/NSAID	Ja	78	7,00	1099
	Nej	1021	93	
Kumulativ bullerdos	$\geq 85$	505	45,95	1099
	$< 85$	594	54,05	
Lösningsmedels-exponering	$> 0$	289	26,30	1099
	0	810	73,70	

**Tabell 3.** Beskrivning av individer med tinnitus (n=146), samt de olika exponeringarna i den gruppen, antalet individer.

Tinnitus				
Variabler		Antal	Andel (%)	Totalt
Salicylat/NSAID	Ja	13	8,9	146
	Nej	133	91,1	
Kumulativ bullerdos	>=85	87	59,59	146
	<85	59	40,41	
Lösningsmedels-exponering	>0	42	28,77	146
	0	104	71,23	

#### 4.3.3. Bortfall

Den här studien grundar sig på ett retrospektivt material.

Av de 1114 individer som deltog i studien uppgav 146 tinnitusbesvär.

Av totalt 1114 personer som hade gjort ett hörselprov, svarade 1099 individer på enkäten, med bortfall på 15 individer.

Av dessa 1099 individer svarade 1084 på frågan om hur besvärande tinnitus är, med bortfall på ytterligare 15 individer. Det totala interna bortfallet blir 30 individer, vilket innebär svar från 1084 individer på frågan om tinnitusbesvär.

Bortfallet bestående av 15 individer som inte svarat på enkäten, samt ytterligare tre individer som inte svarat på ”lika som bär”-frågan (där ”lika som bär” innebär att de är enäggstvillingar/mz), resulterar att det saknas 18 svar på frågan om de är ”lika som bär”.

### 4.4. Databearbetning och analysmetod

#### 4.4.1. Hörselnedsättning

I den här studien har audiogram analyserats från hörselprov som gjordes 1992-1995. Se under 2.9. för närmare beskrivning av hur hörselmätning/audiometri går till och hur man får fram hörtrösklarna.

Hörselnedsättning beskrivs på olika sätt i denna studie. Först bestämdes medelvärdet för varje uppmätt frekvens var för sig och för varje öra var för sig, dels för hela kohorten och dels för olika åldersgrupper samt för de olika grupperna av riskfaktorer. Dessa gruppvisa medelvärden redovisas i form av audiogram (utan spridningsmått) i olika figurer.

Graden av hörselnedsättning definieras oftast genom att man beräknar ett medelvärde över flera frekvenser för varje individ (höger respektive vänster öra). Därför har medelvärdet över frekvenserna 500, 1000, 2000 och 4000 Hz (i fortsättningen kallat Mv 500-4000 Hz) beräknats och detta har använts i de statistiska beräkningar där hörselnedsättning ingår. I vissa av de analyser som avser att belysa hörselnedsättning orsakad av bullerexponering har en enskild frekvens (4000 Hz) använts eftersom denna frekvens oftast drabbas av en bullerinducerad hörselnedsättning.

#### 4.4.2. Analyser

En mängd olika statistiska analyser, inklusive parametriska och icke-parametriska, har använts för att bearbeta data. Analyser gjordes på hörselprov och frågeformulär. Studien redovisar deskriptiv statistik. Beräkningar gjordes i olika skalor som nominal, ordinal, intervall/kvot samt univariat och multivariat analys. Studien har undersökt typvärde, median, medelvärde och spridningsmått och beräknat signifikanta skillnader mellan olika grupper och inverkan av de olika riskfaktorerna dels i en univariat analys och dels i en multivariat linjär regressionsanalys av typen mixed modell (Bland, 2000). Beräkningar har gjorts för odds-kvoter för de olika riskfaktorerna. För statistisk signifikans har följande värden använts;  $*=p<0,05$ ;  $**=p<0,01$ ;  $***=p<0,001$ . För de statistiska beräkningarna har använts statistikprogrammen Stata/IC 11.0 och SAS® 9.2. Databearbetningen har utförts med hjälp av en statistiker.

För buller användes variabeln kumulativ bullerdos på 85 dB(A) eller mer.

I en univariat analys analyserades varje variabel för sig. Hörselnedsättning Mv 500-4000 Hz på både vänster och höger öra för sig, samt variablerna för olika riskfaktorer: tinnitus, salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder på hela kohorten.

I den multivariata analysen gjordes en korrelationen mellan två eller flera beroende variabler, i en så kallad mixed modell, för att se hur stor roll var och en av variablerna har och om det finns någon samverkan mellan dem. I denna analys kan man se inverkan av varje enskild riskfaktor genom att man behandlar de övriga variablerna i modellen som så kallade confounders. Detta innebär att för analysen av varje variabel räknas inverkan av de övriga bort och man kan alltså se hur stort sambandet är mellan den undersökta variabeln och en enskild riskfaktor som t ex tinnitus utan att effekten av stigande ålder eller livslång bullerexponering påverkar.

Denna typ av analys har genomförts för;

Graden av hörselnedsättning Mv 500-4000 Hz, och de olika riskfaktorerna: tinnitus, salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder. Hörselnedsättning vid 4000 Hz och de olika riskfaktorerna tinnitus och exponering för salicylat/NSAID, buller samt för lösningsmedel. Hörselnedsättning vid Mv 500-4000 Hz för tinnitusgruppen och de olika riskfaktorerna. Tetrachoric correlation för tinnitus hos tvillingparen.

Vi har även beräknat oddskvoten att få tinnitus.

## 5. ETISKA ASPEKTER

Etiskt tillstånd finns från datainspektionen 1992-06-25 dnr 59 64-92 samt från Huddinge sjukhus 1992-08-17 dnr 18/92. Den här magisteruppsatsen är en del av resultaten.

När en forskningsstudie utförs skall deltagare informeras om frivillighet och rätten att avbryta studien, och att all bearbetning och arkivering av materialet sker under sekretess. Hartman (2003) anger dessa viktiga punkter: öppenhet, självbestämmande för de medverkande, konfidentiell behandling av forskningsmaterialet och autonomi beträffande forskningsmaterialets användning. Obehöriga skall inte ha tillgång till materialet. Man skall dessutom tillsammans med försökspersonen gå igenom ett så kallat informerat samtycke. Enligt Helgesson (2006) är informerat samtycke den process där en person informeras och har tillräcklig förståelse för vad saken gäller och samtycker. Han tillägger att informerat samtycke värnar om autonomin, personlig integritet skall respekteras och att försökspersonerna inte utsätts för oacceptabla risker. Det är viktigt att upplysa försökspersonerna att de kan när som helst dra tillbaka sitt samtycke och därmed avbryta sin medverkan utan att det påverkar personens behandling i framtiden.

Försökspersonerna informerades om studien, frivilligheten, tystnadsplikten och sekretessen. De fick även ekonomisk ersättning för resekostnader samt för besväret.

De potentiella riskerna för försökspersonerna att bli skadade under en mätning av hörseln är minimala.

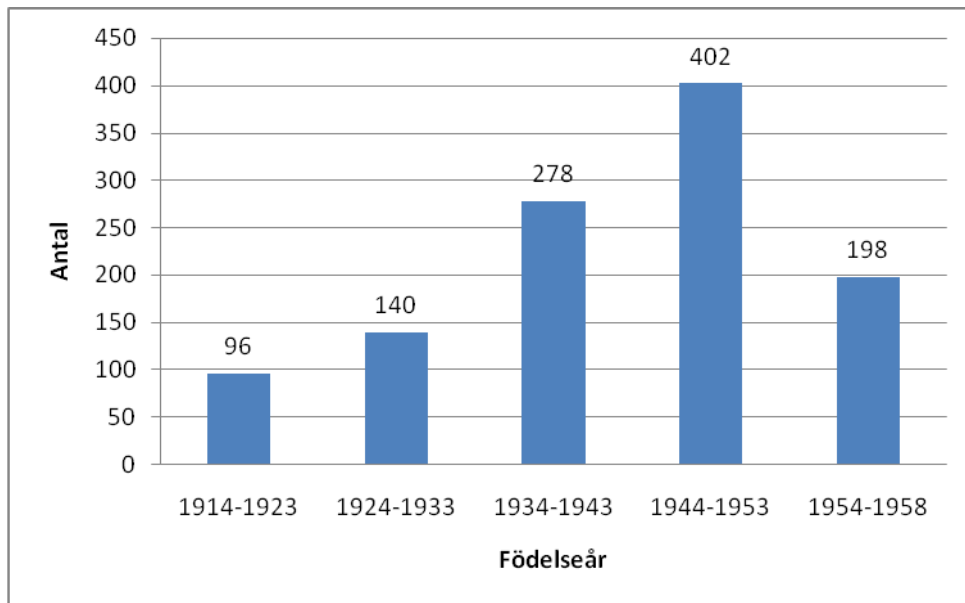


## 6. RESULTAT

### 6.1. Ålder vid undersökningen och audiogram

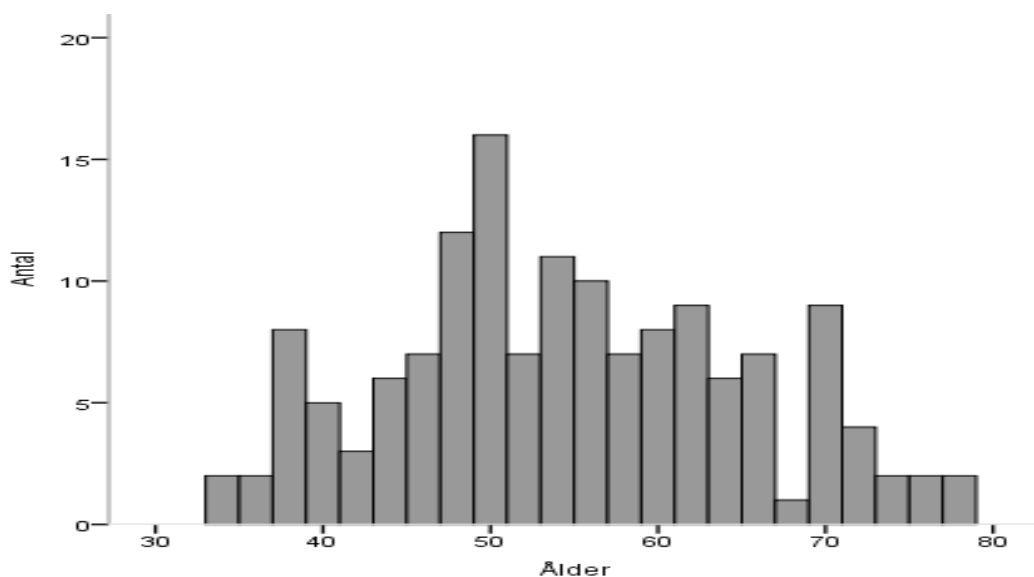
#### 6.1.1. Ålder vid undersökningen

Genom beräkningar med deskriptiv statistik på minimum, maximum och medelvärde har åldersfördelningen hos hela kohorten (Figur 1.) visat att deras ålder varierade från 34 till 78 år vid tiden för undersökningen. De flesta (36,1 %) var födda mellan 1944-1953.



**Figur 1.** Åldersfördelning indelad i 10 års intervall med födelseårsgrupper bland hela kohorten manliga tvillingar (n=1114 individer).

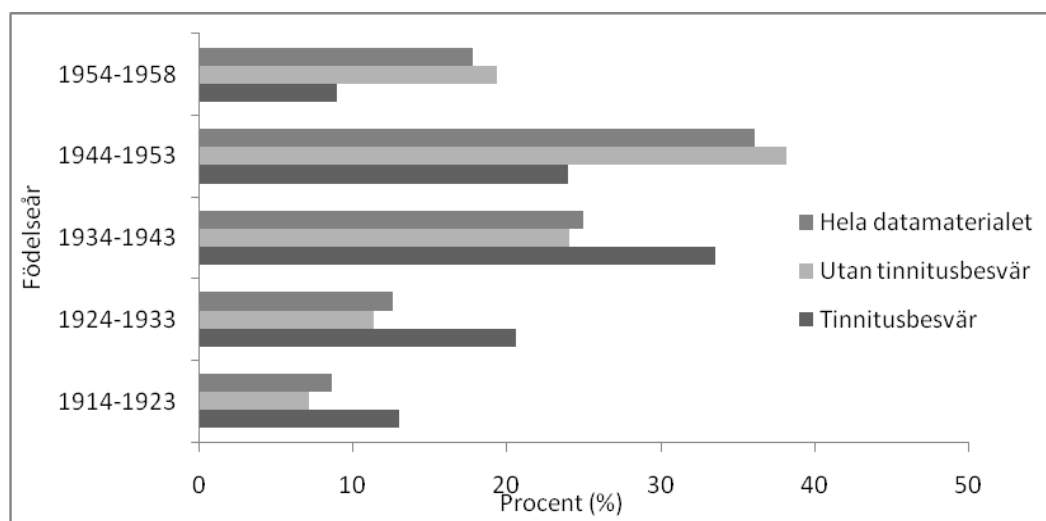
Utav den tvillingkohorten på 1114 manliga tvillingar, hade 146 individer uppgett sig ha tinnitusbesvär av olika grader. Den yngsta var 34 år och den äldsta 78 år, medelålder (medelvärde) på 54,1 år (Figur 2.).



**Figur 2.** Åldersfördelning hos de som uppgett tinnitusbesvär (n=146)

Figur 3 visar åldersfördelningen dels i hela kohorten och dels bland de som har och de som inte har tinnitusbesvär. Den största gruppen som har tinnitusbesvär, 33,6 procent, var födda mellan 1934 – 1943. Den åldersgruppen som hade minst tinnitusbesvär, 8,9 procent, var de yngsta, födda under 1954 – 1958.

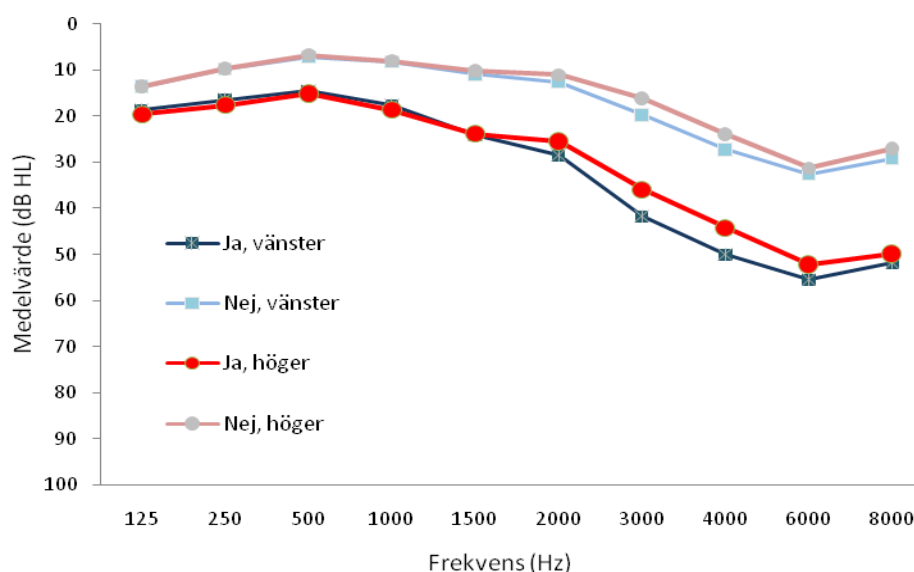
Största åldersgruppen utan tinnitusbesvär, 38,17 procent, var födda mellan 1944 – 1953.



**Figur 3.** Åldersfördelning för hela kohorten, samt för de som uppgett tinnitusbesvär och de som inte har tinnitusbesvär.

### 6.1.2. Audiogram

Medelvärde för de olika gruppernas (de som har tinnitusbesvär och de som inte har det) hörrösklar för var och en av frekvenserna mellan 125 – 8000 Hz på vänster och höger öra visas i Figur 4. Resultatet visar att de som inte har tinnitusbesvär hör bättre bilateralt jämfört med de som har tinnitusbesvär ( $p < 0,05$ ).



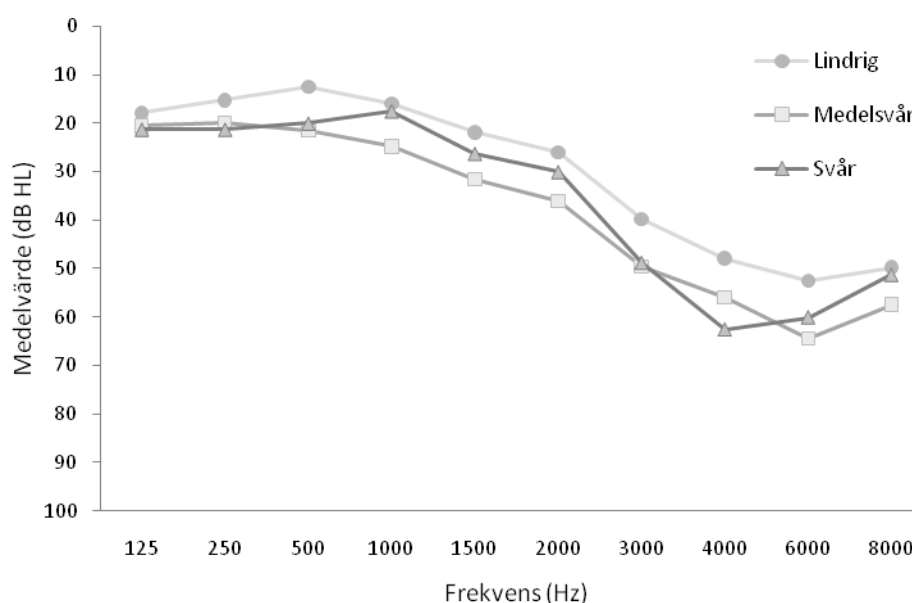
**Figur 4.** Medelvärde för respektive frekvens på höger och vänster örats hörrösklar, med och utan tinnitusbesvär

Ett statistiskt samband av ålder på hörselnedsättning både på hela kohorten och bland de som angett tinnitusbesvär visades i samtliga analyser (korrigerade och icke-korrigerade värden) i denna studie (Tabell 7 och Appendix, Tabell 8-15).

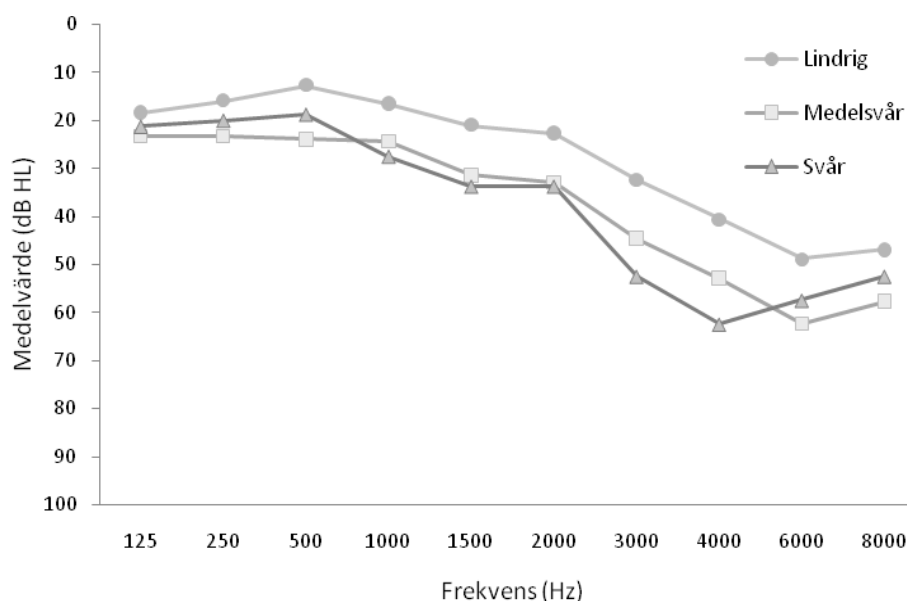
## 6.2. Samband mellan hörtrösklar och tinnitusbesvär

I denna studie hade 1084 individer besvarat på frågan om de har eller inte har tinnitusbesvär.

Av de 146 individerna som uppgav tinnitusbesvär, hade 116 lindrig form av tinnitusbesvär, 26 individer hade medelsvåra och fyra individer hade svåra besvär. Medelvärde på alla hörtrösklar mellan 125 - 8000 Hz på både vänster och höger öra för de olika tinnitusbesvären visas i Figur 5 och 6. Resultatet visar att de med lindriga tinnitusbesvär hör bättre bilateralt än de som har medelsvåra eller svåra besvär. Skillnaden är dock inte statistiskt signifikant.



**Figur 5.** Medelvärde för respektive frekvens för de olika grader av tinnitusbesvär, vänster öra

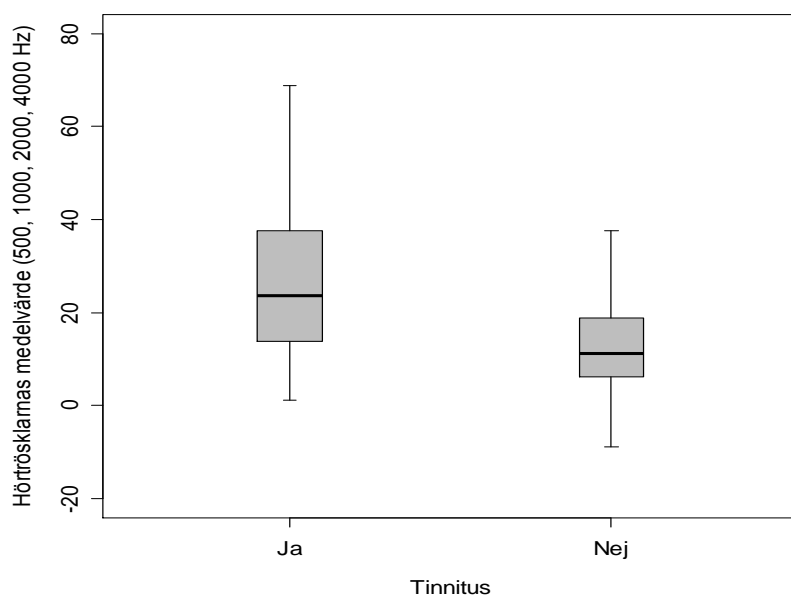


**Figur 6.** Medelvärde för respektive frekvens för de olika grader av tinnitusbesvär, höger öra

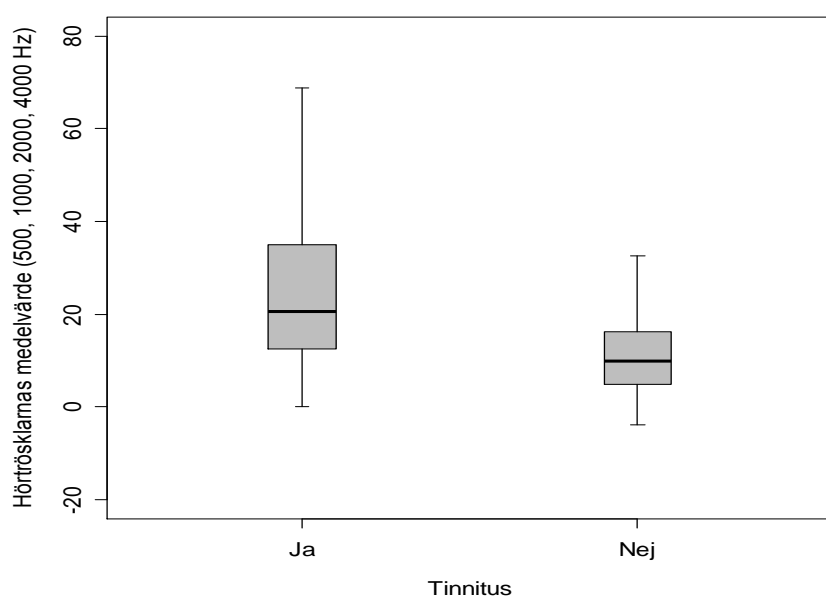
### 6.2.1. Samband mellan tinnitus och hörtrösklar i hela kohorten

Förekomsten av tinnitus har ett statistiskt samband ( $p < 0,0001$ ; ki 95% 8,02-11,84 korregerat för ålder, bullerexponering och läkemedelsanvändning) med hörselnedsättning (Mv 500-4000 Hz) på vänster öra. Samma effekt fanns för hörselnedsättning på höger öra ( $p < 0,0001$ ; ki 95% 8,01-11,54 korregerat för ålder, bullerexponering och läkemedelsanvändning) (Appendix, Tabell 8 och 9 för icke-korrigerade värden och Appendix, Tabell 10 och 11 för korrigerade värden).

Figur 7 och 8 nedan visar spridningsmättet för hörtrösklar Mv 500-4000 Hz för respondenter med eller utan tinnitus.



**Figur 7.** Spridningsmätt för hörtrösklar för Mv (500-4000 Hz) för respondenter med eller utan tinnitus, vänster öra.



**Figur 8.** Spridningsmätt för hörtrösklar för Mv (500-4000 Hz) för respondenter med eller utan tinnitus, höger öra.

### 6.2.2. Tinnitusbesvär hos tvillingparen

Av de 146 individer, som svarat ”ja” på frågan angående tinnitusbesvär, fanns 18 par, det vill säga 36 individer, där båda tvillingbröderna hade tinnitusbesvär. Utav dessa 36, var 12 par enäggstvillingar och sex par tvåäggstvillingar. Det visar att dubbelt så många enäggstvillingpar, har tinnitusbesvär. Av de övriga 110 individerna som uppgett tinnitusbesvär, hade deras bror inte några besvär.

Detta har vidare beräknats i tabellen tetrachoric correlation (Tabell 4), där n är antalet par som uppgett huruvida de är enäggs- eller tvåäggstvillingar, genom att svara på frågan om de är ”lika som bär” eller ”vanligt”. För att analysera relationen mellan två eller flera kategoriska variabler används tetrachoric correlation, som är ett mått för dikotoma variabler: i det här fallet tinnitus med två nivåer (antingen har man tinnitus eller så har man inte det) och tvillingpar inom zygositet (mz och dz). Tetrachoric correlation är mycket hög bland monozygota (0,570; ki 95% 0,351-0,788) jämfört med dizygota (0,019; ki 95% -0,263-0,301). Detta innebär betydande hereditet för tinnitus.

**Tabell 4.** Tetrachoric correlation för tinnitus

Tetrachoric correlation		
	MZ	DZ
n	254	275
Tetrachoric correlation	0,570	0,019

### 6.3. Samband mellan hörtrösklar och läkemedel

Eftersom resultaten från analyser mellan tinnitus och hörtrösklar visade som förväntat starka samband, har vi analyserat exponering i relation till hörtrösklar.

De smärtstillande läkemedel som tillfrågades i enkäten, har grupperats i olika läkemedelsgrupper; **salicylater** (magnecyl, bamyl, aspirin, dispril, treo) och **ibuprofen-liknande/NSAID** (durbis, indommet, naprosyn, naproxen, voltaren) och **paracetamol** (alvedon, reliv, panodil, distalgesic). Statistiska analyser är gjorda på hela kohorten och på dem som uppgett tinnitusbesvär. I den här studien har vi undersökt salicylater och NSAID baserade på individernas svar om vilka läkemedel de ”regelbundet tar för närvarande”.

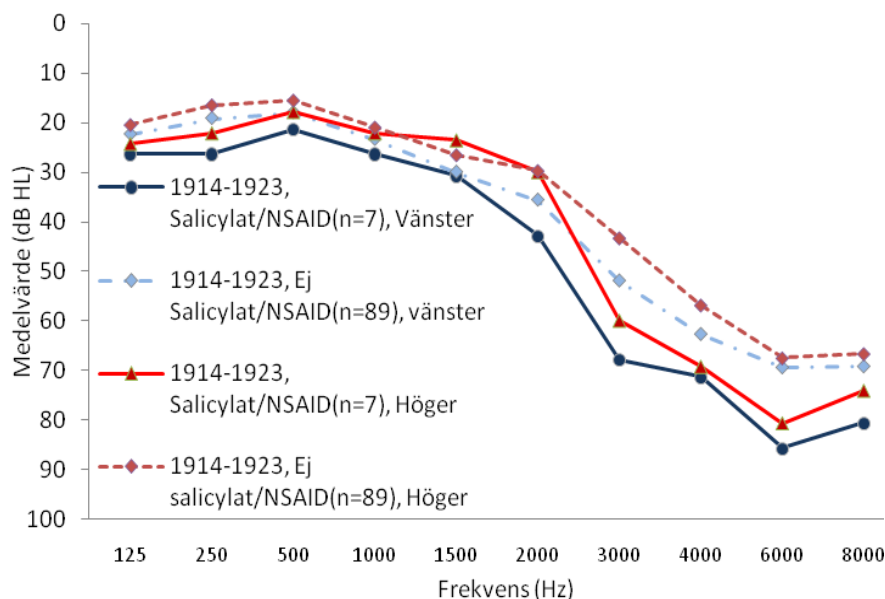
#### 6.3.1. Salicylater eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel i hela kohorten

Statistiska analyser har gjorts på 10 års indelade grupper inom födelseår (1914-23, 1924-33, 1934-43, 1944-53 och 1954-58). Figur 9-13 visar medelvärdet för respektive frekvens mellan 125 – 8000 Hz på vänster och höger örats hörtrösklar (för de som använt eller inte använt salicylater/NSAID).

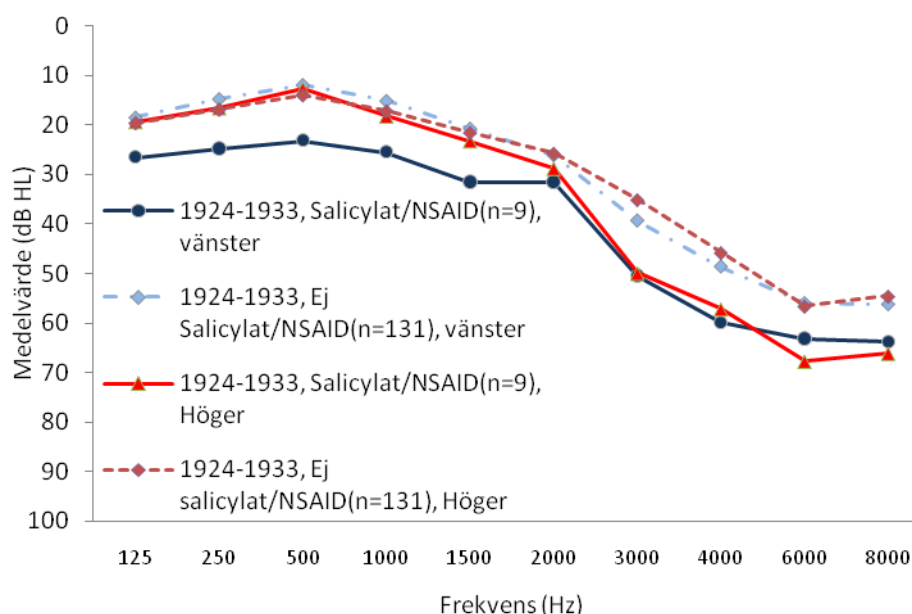
Av hela kohorten var det 78 individer som använt salicylater eller NSAID i de olika åldersgrupperna och 1021 som inte använt dessa.

Figurerna 9 – 13 visar hörtrösklarna och graden av hörselnedsättning (Tabell 1) i de olika åldersgrupperna. Figurerna visar att de som använt salicylat/NSAID i de tre äldsta åldersgrupperna (1914-23, 1924-33 och 1934-43) har sämre hörtrösklar än de som inte använt smärtstillande läkemedel regelbundet, dock inte statistiskt signifikant. I de två yngre åldersgrupperna (1944-53 och 1954-58) ser man inte någon skillnad på audiogrammet mellan användningen/ej användning av läkemedlet.

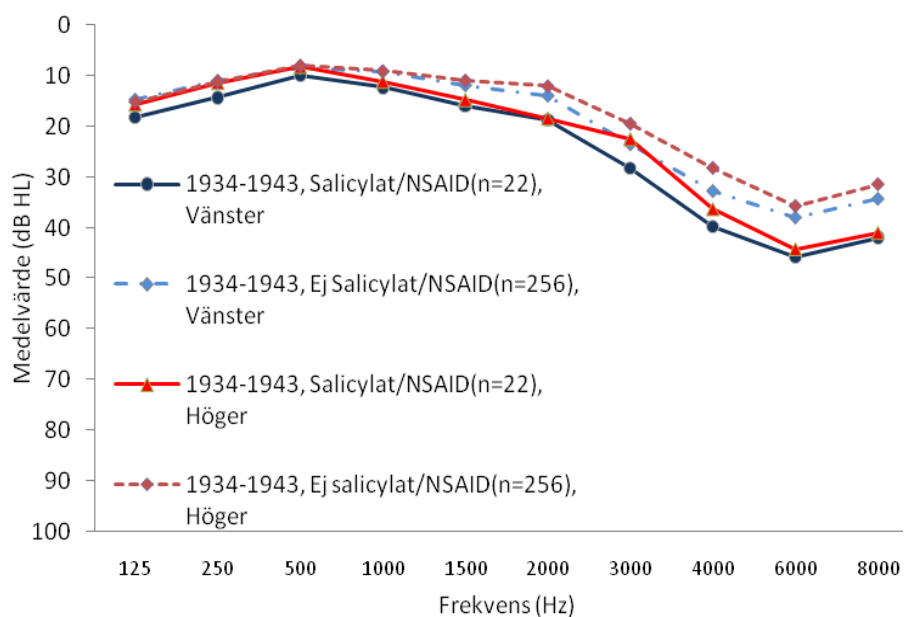
I hela kohorten visade användningen av salicylat/NSAID ett statistiskt samband med hörselnedsättning (Mv 500-4000 Hz) på vänster öra ( $p < 0,0226$ ; ki 95% 0,40-5,33 korregerat för ålder, bullerexponering och tinnitus). Samma samband fanns inte mellan användning av salicylat/NSAID och hörselnedsättning på Mv 500-4000 Hz på höger öra ( $p = 0,0956$ ; ki 95% -0,34-4,21 korregerat för ålder, bullerexponering och tinnitus). Analys gjordes också för sambandet mellan användningen av salicylat/NSAID och hörselnedsättning på en enskild frekvens (4000 Hz) och då fann vi ett öra (höger) med statistiskt signifikant samband ( $p < 0,0305$ ; ki 95% 0,39-7,83 korregerat för ålder, bullerexponering och tinnitus) (Appendix, Tabell 8 och 9 för icke-korrigerade värden och Appendix, Tabell 11, 12 och 13 för korrigerade värden).



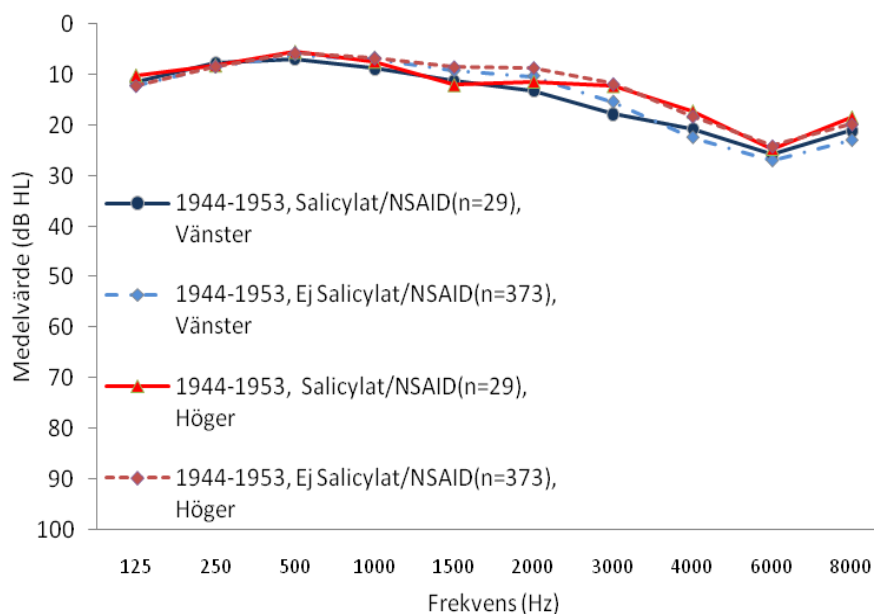
**Figur 9.** Medelvärde på hörtrösklar för respektive frekvens vänster och höger öra, för de som använt respektive inte använt salicylater/NSAID (hela kohorten), födda 1914-23.



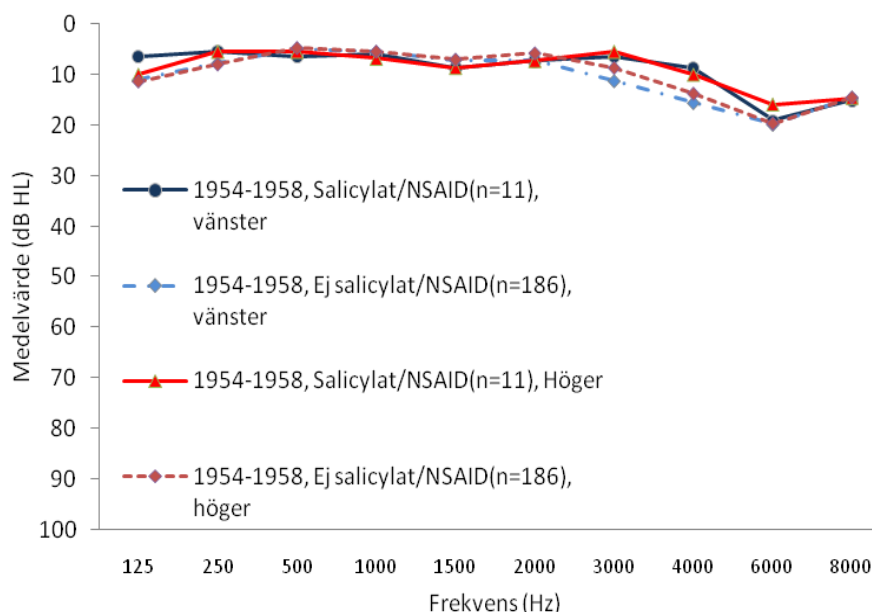
**Figur 10.** Medelvärde på hörtrösklar för respektive frekvens vänster och höger öra för de som använt respektive inte använt salicylater/NSAID (hela kohorten), födda 1924-33.



**Figur 11.** Medelvärde på hörtrösklar för respektive frekvens vänster och höger öra för de som använt respektive inte använt salicylater/NSAID (hela kohorten), födda 1934-43.



**Figur 12.** Medelvärde på hörtrösklar för respektive frekvens vänster och höger öra för de som använt respektive inte använt salicylater/NSAID (hela kohorten), födda 1944-53.



**Figur 13.** Medelvärde på hörrösklar för respektive frekvens vänster öra för de som använt respektive inte använt salicylater/NSAID (hela kohorten), födda 1954-58.

### 6.3.2. Salicylater eller icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel i gruppen med tinnitusbesvär

Andelen individer som använt salicylat/NSAID var större i tinnitusgruppen än i hela urvalet (8,9 jämfört med 7.0 %) (Tabell 2 och 3).

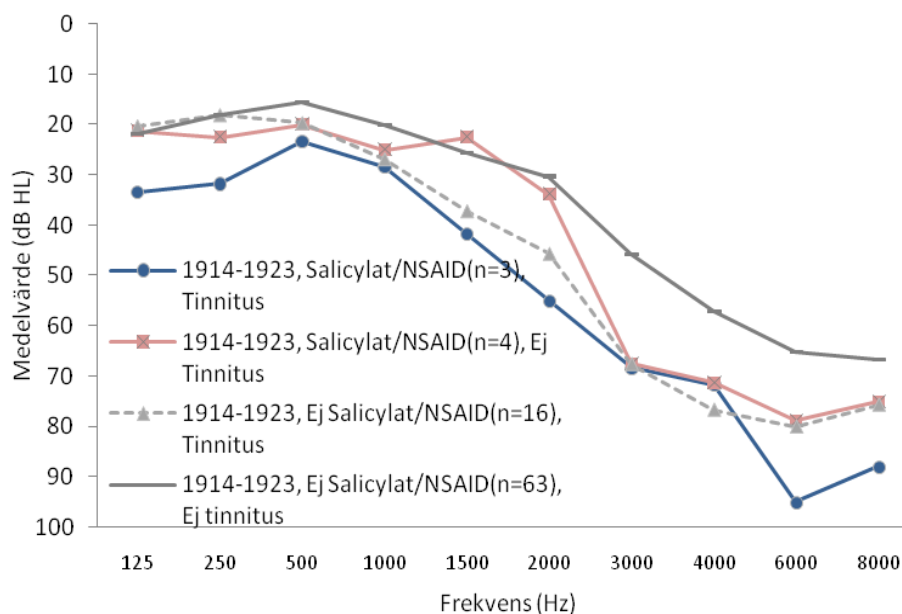
Det var 13 individer som angett användning av salicylater eller NSAID bland de som även har tinnitusbesvär. Figur 14-18 visar medelvärdet för respektive frekvens mellan 125 – 8000 Hz på hörrösklar på vänster öra, för de individer som har använt salicylat/NSAID och har tinnitusbesvär (n=13 individer); de som använt salicylat/NSAID, men inte har tinnitusbesvär (n=65 individer); de som inte använt salicylat/NSAID, men har tinnitus (n=133 individer); samt gruppen som inte använt salicylat/NSAID och inte har besvär med tinnitus (n=873 individer) i olika åldersgrupper (1914-23, 1924-33, 1934-43, 1944-53 och 1954-1958). Resultaten från höger öra skiljer sig inte markant från vänster öra.

I den här studien finns det endast 13 individer som angett användningen av salicylater/NSAID samt tinnitus, varför beräkningarna blir osäkra. I gruppen födda 1954-1958 fanns det ingen som angett användningen av salicylater/NSAID samt tinnitus, och därför finns inte det alternativet med.

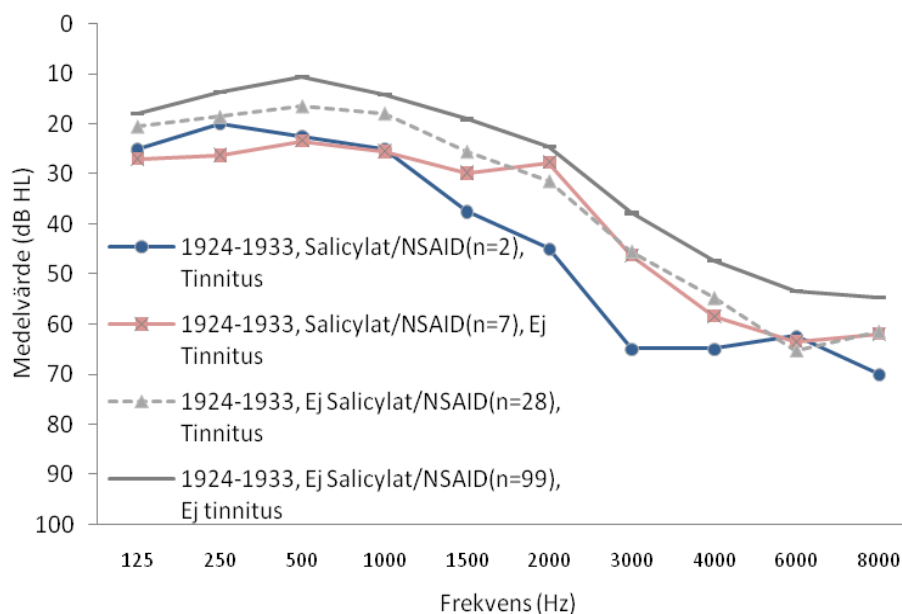
Av de 65 individer som använt salicylat/NSAID men inte har tinnitusbesvär, visar resultaten på en tendens (ej statistiskt signifikant) för bättre hörsel jämfört med gruppen som använt salicylat/NSAID och samtidigt har tinnitus.

I tinnitusgruppen visade användningen av salicylat/NSAID ingen statistisk signifikans för sämre hörrösklar varken för vänster ( $p = 0,2857$ ; ki 95% -4,7-15,83) eller för höger öra ( $p = 0,8042$ ; ki 95% -8,90-11,46) jämfört med dem som inte har intagit dessa läkemedel på en regelbunden basis (Appendix, Tabell 14 och 15).

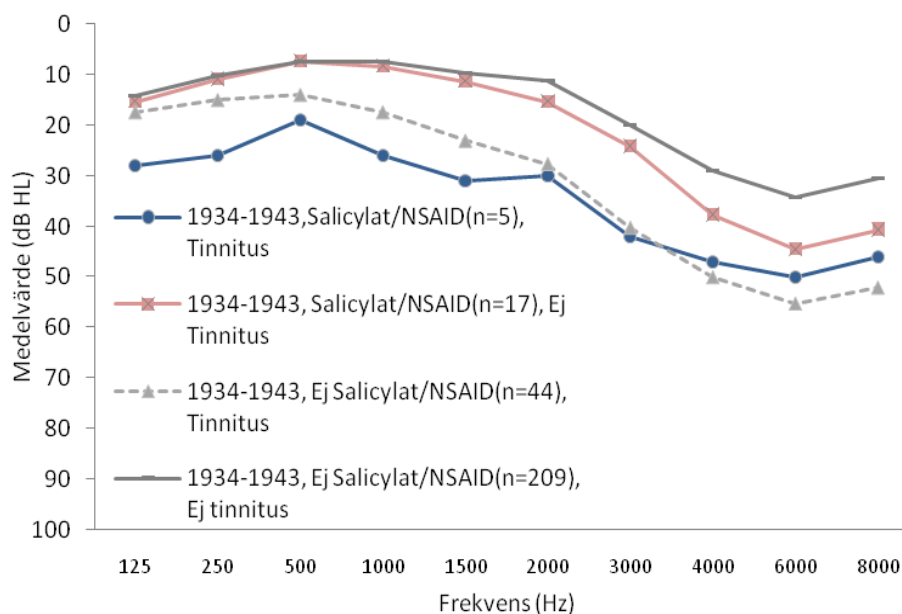




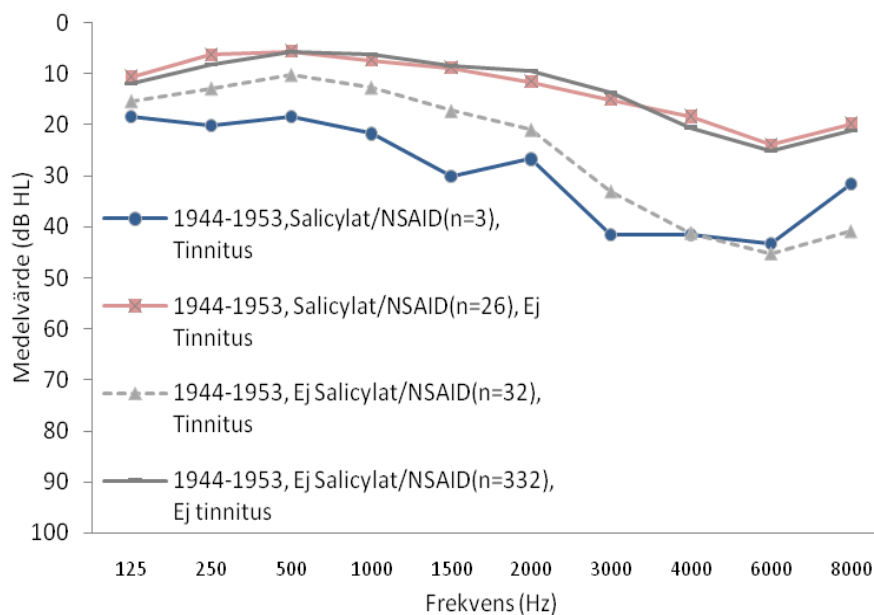
**Figur 14.** Medelvärde på hörtrösklar för respektive frekvens på vänster öra för de som angett användning/icke användning av salicylater/NSAID samt tinnitusbesvär/ej tinnitusbesvär i olika kombinationer, födda 1914-23.



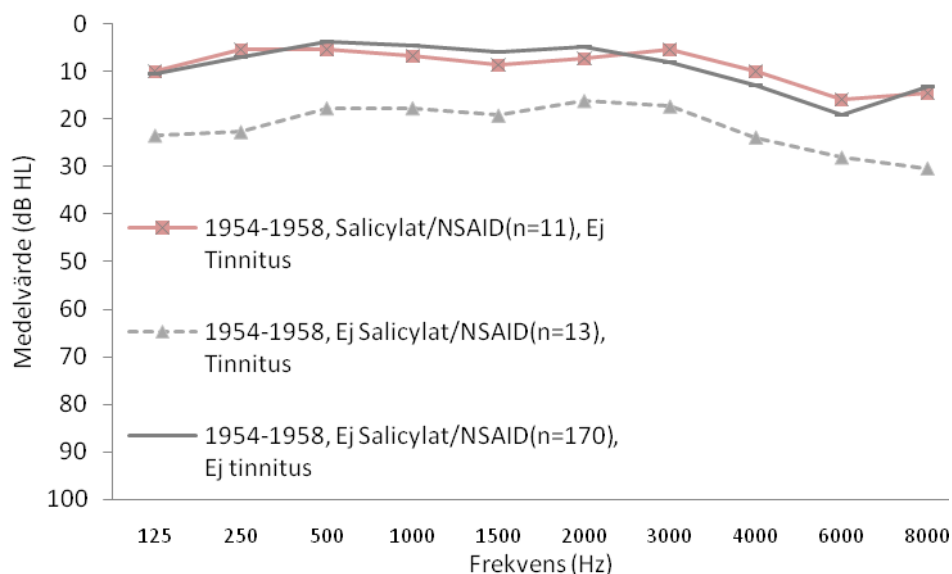
**Figur 15.** Medelvärde på hörtrösklar för respektive frekvens på vänster öra för de som angett användningen/icke användning av salicylater/NSAID samt tinnitusbesvär/ej tinnitusbesvär i olika kombinationer, födda 1924-33.



**Figur 16.** Medelvärde på hörtrösklar för respektive frekvens på vänster öra för de som angett användningen/icke användning av salicylater/NSAID samt tinnitusbesvär/ej tinnitusbesvär i olika kombinationer, födda 1934-43.



**Figur 17.** Medelvärde på hörtrösklar för respektive frekvens på vänster öra för de som angett användningen/icke användningen av salicylater/NSAID samt tinnitusbesvär/ej tinnitusbesvär i olika kombinationer, födda 1944-53.



**Figur 18.** Medelvärde på hörströsklar för respektive frekvens på vänster öra för de som angett användningen/icke användningen av salicylater/NSAID samt tinnitusbesvär/ej tinnitusbesvär i olika kombinationer, födda 1954-58

## 6.4. Samband mellan hörtrösklar och buller

Andelen individer som blivit exponerade för  $\geq 85$  dB(A) buller i arbetet var större i tinnitusgruppen (59,59 %) jämfört med hela kohorten (45,95 %).

Av hela kohorten på 1114 individerna, har 505 blivit utsatta för buller  $\geq 85$  dB(A), och resterande 594 har inte nått till den gränsen (Tabell 5).

Av dem som har haft tinnitusbesvär (n=146), har 87 individer arbetat i buller  $\geq 85$  dB(A), och 59 individer hade arbetat där det varit mindre än 85 dB(A) (=0) (Tabell 3 och 5)

**Tabell 5.** Antalet individer med tinnitusbesvär samt exponering för buller (<85 dB(A) eller 85 dB(A) och mer)

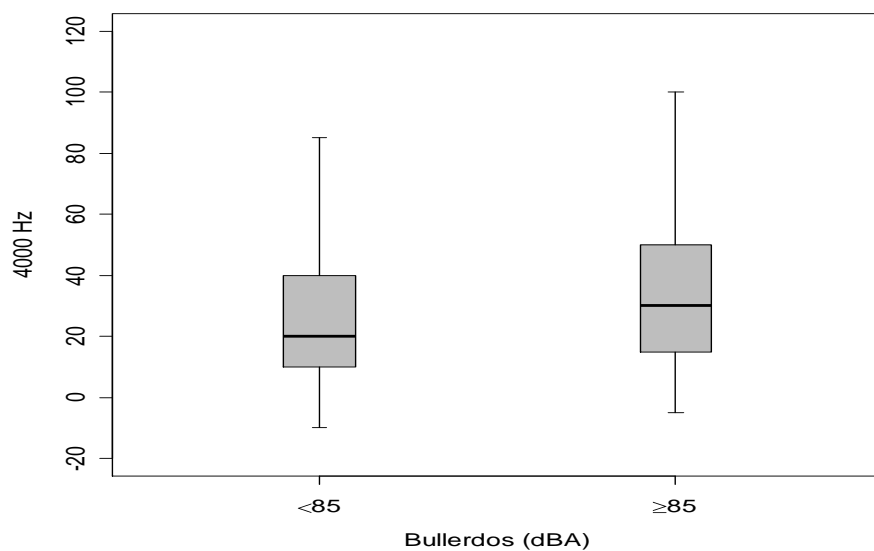
	Tinnitus			
	Ja	Nej	Bortfall	Total
<b>Bullerdos, dB(A)</b>				
<85	59	528	7	594
85-89	2	19	0	21
90-94	6	62	1	69
95-99	26	143	1	170
100-104	41	146	5	192
105-110	12	40	1	53
<b>Total</b>	146	938	15	1099

### 6.4.1. Samband på hela kohorten

I hela kohorten visade den kumulativa bullerdosen inget statistiskt samband ( $p=0,0748$ ; ki 95% -0,12-2,59) med hörselnedsättning (Mv 500-4000 Hz) på vänster öra. Samma gäller för höger öra ( $p=0,1186$ ; ki 95% -0,26-2,28) jämfört med dem som inte har arbetat i bullernivåer på 85 dB(A) eller mer.

Däremot visade en kumulativ bullerdos större än 85 dB(A) ett statistiskt samband med hörselnedsättning vid 4000 Hz för både vänster ( $p < 0,0001$ ; ki 95% 2,78-7,15) och höger öra ( $p < 0,0041$ ; ki 95% 0,98-5,16) båda korregerade för ålder, läkemedelsanvändning och tinnitus jämfört med dem som inte arbetat i bullernivåer på 85 dB(A) eller mer (Appendix, Tabell 8 och 9 för icke-korrigerade värden och Tabell 11 och 12 för korrigerade värden samt Tabell 13, korrigerade värden för höger öra vid 4000 Hz).

Figur 19 nedan visar spridningsmått för hörselnedsättning vid 4000 Hz för respondenter som blivit exponerade för  $\geq 85$  dB(A) buller i arbetet jämfört med de som inte har blivit det  $<85$  dB(A) för vänster öra. Höger öra skiljer sig inte markant från vänster öra.



**Figur 19.** Spridningsmått för hörtröskel vid 4000 Hz för bullerdos  $\geq 85$  dB(A) eller  $< 85$  dB(A), vänster öra.

#### 6.4.2. Samband i gruppen med tinnitusbesvär

Statistisk analys visade inget statistiskt samband mellan hörselnedsättning (Mv 500-4000 Hz samt vid enskild frekvens vid 4000 Hz) och bullerdos på vänster öra eller höger öra bland de som uppgett tinnitusbesvär ( $n=87$ ) jämfört med de som inte har tinnitusbesvär (Appendix, Tabell 14 och 15).

### 6.5. Samband mellan hörtrösklar och lösningsmedel

I enkäten frågade man om man arbetat regelbundet med lösningsmedel. Andelen som blivit exponerade för lösningsmedel var större i tinnitusgruppen än i hela kohorten (28,77 jämfört med 26,30 %).

Beräkningar på hela kohorten ( $n=1114$  individer), visar att 289 har varit exponerade för lösningsmedel, och resterande 810 har inte varit det (Tabell 2).

Bland de som haft tinnitusbesvär, har 42 individer varit exponerade för lösningsmedel i sitt arbete, resterande 104 (=0) har inte varit det (Tabell 6).

**Tabell 6.** Antalet individer med tinnitusbesvär samt exponering för lösningsmedel (0=ingen exponering eller >0=exponering för lösningsmedel).

	Tinnitus			
Lösningsmedel	Ja	Nej	Bortfall	Total
0	104	698	8	810
>0	42	240	7	289
Total	146	938	15	1099

### 6.5.1. Samband på hela kohorten samt i gruppen med tinnitusbesvär

Exponeringen av lösningsmedel visade inget statistiskt säkerställt samband med hörselnedsättning varken i hela kohorten eller bland de som uppgett att de hade tinnitusbesvär jämfört med dem som inte exponerats för lösningsmedel (Appendix, Tabell 8-15).

### 6.5.2. Risken att få tinnitus

En analys gjordes för att undersöka oddskvoten att få tinnitus i de olika grupperna i kohorten. Referens för utfallsvariabeln är att få tinnitus. Resultaten visade att om man utsätts för bullerdos  $\geq 85$  dB(A) är risken att få tinnitus 1,82 vilket innebär en nästan fördubblad risk ( $p < 0,0010$ ). Det fanns också en förhöjd risk på 1,04 för varje år av stigande ålder ( $p < 0,0001$ ). Ingen signifikant ökad risk för tinnitus kunde visas i gruppen med regelbunden användning av salicylat/NSAID (Tabell 7, oddskvoten att få tinnitus).

**Tabell 7.** Oddskvoten att få tinnitus.

Multivariatanalys					
Exponeringsvariabler		oddskvot	95% ki		P-värde
Salicylat/NSAID	Ja	1,21	0,63	2,33	0,5644
	Nej	ref	ref	ref	ref
Kumulativ bullerdos	$\geq 85$	1,82	1,27	2,61	<0,0010
	<85	ref	ref	ref	ref
Lösningsmedels-exponering	>0	1,04	0,69	1,57	0,840
	0	ref	ref	ref	ref
Ålder		1,04	1,03	1,06	<0,0001

## **7. DISKUSSION**

### **7.1. Metoddiskussion**

#### **7.1.1. Styrkor och svagheter**

I en epidemiologisk studie undersöker man samband med sjukdomar och orsaksfaktorer som till exempel heritabilitet, miljöfaktorer och ålder, vilket även den här studien har som syfte. Kohorten består av tvillingar, både enäggs- och tvåäggstvillingar, vilket ger en möjlighet att undersöka samband och samverkan mellan arv och miljö. Genom att studera tvillingar kan man särskilja arvs- och miljöfaktorers påverkan till exempel i en hörselskada. Särskild intressant är gruppen enäggstvillingar på grund av att de har oftast identisk hörsel vid födseln, och har samma ärftliga belastning, vilket medför att de kan vara varandras kontrollgrupp.

För att validera arbetsförhållandena med buller och lösningsmedel, har man även skickat ett frågeformulär till de aktuella arbetsgivarna och företagshälsovården, vilket ger tillförlitlighet och precision i studien genom upplysningar från båda parter.

Svagheter med studien är att undersökningen baseras endast på manliga tvillingar. Studien saknar således genusperspektiv. En annan svaghet i studien är att man enbart undersökt tvillingar boende i Stockholm och Uppsala och därmed inte täckt hela landet geografiskt. Å andra sidan har man goda möjligheter att samla in data från en större andel ur populationen, då det finns anledning att tro att bortfallet blir mindre. Det på grund av att det är lättare att samla in personer lokalt, över ett begränsat område, i jämförelse med att samla in personer från hela landet.

#### **7.1.2. Validitet och reliabilitet**

Validitet innebär att man har undersökt det man skulle undersöka och reliabilitet innebär tillförlitlighet i mätningarna (Patel & Davidson, 2003).

Validitet har eftersträvat genom att frågeställningarna har varit relevanta, med omfattande frågor om allmäntillstånd, hänhet, pigment, sjukdomshistorik, eventuell medicinering, rökvanor, öron- och/eller hörselproblem (inklusive yrsel och tinnitus), uppgifter om yrken och arbetsplatser, anställningens längd, självskattad exponering avseende buller och lösningsmedel i arbetet och på fritiden, samt eventuella sjukdomar eller komplikationer hos den gravida mamman. Först hade man skickat enkät I till 1624 individer. Sedan skickade man enkät II till 1114 individer. Enkät III skickades till arbetsplatser. Frågorna gjordes genom att använda sig utav standardformuleringar som använts i andra enkäter. Tack vare att en audionom har gjort ett fullständigt tonaudiogram enligt gällande klinisk nationell standardmetod, kan man anta att mätningarna är genomförda på ett tillförlitligt sätt (se 2.9). Därmed har kravet på reliabilitet uppnåtts.

För att validera de angivna arbetsförhållandena angående bullernivåer och lösningsmedelsnivåer användes en jobb-exponeringsmatris (JEM). Matrisen innehåller uppgifter om alla yrken.

Genom att göra de statistiska analyserna med multivariata analyser, tar man hänsyn till confounders när man jämför exponerade med oexponerade individer, därmed ökar validiteten i studien (Ahlbom et al, 2006).

Den externa validiteten relaterar till generaliserbarhet, i den här studien har man tagit ett urval från en population och utifrån detta stickprov kan man sedan dra slutsatser som gäller för just den gruppen som man har studerat, men man kan inte dra slutsatser för kvinnor.

## **7.2. Resultatdiskussion**

Den här studiens syfte var att undersöka orsakssamband för tinnitus och hörselnedsättning, genom att undersöka läkemedelsanvändning, exponering för buller och lösningsmedel hos en tvillingkohort.

Univariata analyser gjordes för att analysera varje variabel för sig. Multivariata analyser gjordes för att ta hänsyn till confounding factors, och på så sätt utesluta att man drar slutsatser på felaktiga grunder, dvs att det egentligen är andra faktorer, som påverkat sjukdomen eller sjukdomsförloppet.

Syftet var att undersöka samvariation mellan exponering (riskfaktor) och hörselnedsättning. En hörselnedsättning har oftast flera orsaker. Det kan vara hereditära faktorer eller miljöpåverkan, och kan bidra till sjukdomen tillsammans eller var för sig (Ahlbom et al, 2006). I den här studien är ålder, salicylater/NSAID, buller och lösningsmedel confounders och genom multivariata metoder har man försökt kontrollera detta i data-analyserna.

### **7.2.1. Audiogram**

Tvillingarnas hörsel analyserades dels på hela kohorten (n=1114) och dels bland på dem som uppgett tinnitusbesvär (n=146).

Resultaten visade att de individer som har uppgett tinnitusbesvär har statistiskt signifikant sämre hörsel bilateralt jämfört med de som inte har uppgett tinnitusbesvär. Detta bekräftas av andra studier, där det är klarlagt att tinnitus ofta förekommer samtidigt som nedsatt hörsel (Eggermont & Roberts, 2004). Vänster öra visade tendens till sämre hörtrösklar i diskanten (2000 – 8000 Hz) jämfört med höger öra (Figur 4).

Hörseln hos tvillingarna i hela kohorten försämrades med stigande ålder. Skillnaden var statistiskt säkerställd ( $p < 0,0001$ ). Det var i sig ingen ny kunskap, utan bekräftade tidigare kunskaper (ISO, 2000; Parving et al, 1997; Stach, 1998). Det är kliniskt vedertaget att stigande ålder leder till sämre hörtrösklar.

Både univariat och multivariat analys visade statistisk signifikant samband av ålder på hörselförmågan i alla tester som genomfördes i denna studie (Appendix, Tabell 8-15).

### **7.2.2. Sambandet mellan hörtrösklar och tinnitusbesvär**

Syftet var att undersöka hur stor andel av tvillingarna som hade tinnitus och vilken grad av tinnitusbesvär de hade. I denna studie svarade 146 individer att de hade tinnitusbesvär. Detta utgör 13,5 % av den totala kohorten, vilken är jämförbart med den andel man finner i andra vetenskapliga studier (Lockwood et al, 2002). Medelåldern för de med tinnitusbesvär (54,16 år) var högre jämfört med hela kohorten (49,8 år).

I den här studien uppgav 79,5 procent (n=116) lindriga, 17,8 procent (n=26) medelsvåra och 2,7 procent (n=4) svåra besvär av tinnitus. Pinto, Sanchez och Tomita (2010) visade i en studie, som omfattade både kvinnliga och manliga försökspersoner, att andelen lindriga besvär var 51,4 procent och medelsvåra besvär var 20,6 procent, vilket var i samma storleksordning som resultaten i den här studien. Pinto et al (2010) indelade svåra

tinnitusbesvär i två grupper: svåra (13,2 %) respektive katastrofala (14,7 %) besvär, vilket var en mycket högre andel än vi fann i denna studie.

På grund av att det endast var fyra individer med svåra tinnitusbesvär som ingick in denna studie, kunde vi inte göra några statistiska jämförelser med denna grupp.

Individer med lindriga tinnitusbesvär visade en tendens till bättre hörselförmåga bilateralt jämfört med de individer som hade uppgivit svåra tinnitusbesvär. Medelvärden i små grupper leder till instabilitet i statistiska beräkningar och ger inte utslag på samma sätt som när man undersöker större grupper.

Analyserna visade statistiskt signifikanta samband för tinnitus och hörselnedsättning bilateralt när man korregerat för ålder, bullerexponering och läkemedelsanvändning samt för de icke-korrigerade analyserna (Appendix, Tabell 8-13).

### **7.2.3. Tinnitusbesvär - ärftlighet**

I genetiska studier kan testas vilken modell som beskriver data bäst. I den här studien valde man tetrachoric correlation analys för att studera riskfaktorer. Av 146 individer med tinnitusbesvär var det 18 fullständiga par (n=36 individer). Av de 18 paren var 12 enäggs- och sex tvåäggstvillingpar. Statistiska beräkningar gjordes för att undersöka om tinnitus kan vara hereditärt och resultaten visade att tetrachoric correlation var mycket högre bland monozygota (0,57) än bland dizygota (0,019), vilket innebär att vi fann en betydande hereditet för tinnitus. Mz har 100 procent gemensamma gener, 50 procent fler än dz, vilket innebär  $2 \times (0,57 - 0,019 > 100\%)$  dvs mycket högt metodfel men ändå väldigt högt värde.

I en tidigare studie (Hendrickz et al, 2007) fann man en signifikant familjär effekt för tinnitus bland syskon, men detta är den första studien, enligt min kännedom som har undersökt detta hos tvillingar.

Karlsson et al (1997) fann i sin studie av samma kohort, en stark hereditet för hörselskada samt att hörselskadan också påverkas av miljöfaktorer som t ex bullerexponering i arbetslivet. Analyserna visade att miljöpåverkan blir viktigare med stigande ålder.

### **7.2.4. Sambandet mellan hörtrösklar och läkemedel**

Smärtstillande läkemedel av typen salicylater och/eller NSAID kan påverka hörseln genom att som biverkan ge bilateral hörfrekvent hörselnedsättning samt tinnitus. Effekten är ofta temporär och besvären försvinner när man inte längre tar läkemedeln (Lonsbury-Martin & Martin, 2007; Rybak, 2008). Det finns dock rapporter om att denna typ av läkemedel kan öka risken också för bestående hörselbesvär speciellt i kombination med andra riskfaktorer (Ahmad et al, 2010).

När hela kohorten delades i olika åldersgrupper (1914-23, 1924-33, 1934-43, 1944-53 och 1954-1958) för användningen av salicylater/NSAID, visade sig att 78 individer använde dessa läkemedel regelbundet. Resultatet visade tendens, men inte statistiskt säkerställt, för sämre hörsel hos de äldsta åldersgrupperna bland dem som använt smärtstillande läkemedel regelbundet jämfört med dem som inte gjort det. Trolig orsak kan vara att äldre tar mer eller mer regelbundet läkemedel av denna typ och/eller att en kronisk påverkan uppkommer efter lång tids användande, men det behövs mer studier för att besvara denna fråga.



Bland de som uppgett tinnitusbesvär hade 13 individer använt salicylater/NSAID regelbundet. För att kunna visa stabila resultat i epidemiologiska studier, bör det ingå fler individer, detta för att undvika att det slumpmässiga inflytandet blir stort (Ahlbom et al, 2006). Kohorten och andelen läkemedelsanvändare var alltså för liten för att kunna ge svar på frågan om läkemedelsanvändningen har påverkat tinnitusbesvären negativt.

Studien undersökte även, om det fanns individer i tvillingkohorten som använt smärtstillande läkemedel, men inte uppgett några tinnitusbesvär. Det fanns 65 individer som uppfyllde dessa kriterier. Resultaten visade att de hade en tendens att höra bättre än i gruppen salicylat/NSAID och tinnitus. Detta kan bero på att personer som har tinnitus också har sämre hörsel i allmänhet (6.1.2).

Den univariata analysen visade statistiskt säkerställd signifikans för salicylat/NSAID för hörtrösklar (Mv 500-4000 Hz) vänster öra, men för höger öra vid enskilda frekvenserna vid 2000 och 4000 Hz (Appendix, Tabell 8-10). När man korregerat för ålder, bullerexponering och tinnitus (multivariat) för hela kohorten visade resultaten statistiskt samband med hörselnedsättning (Mv 500-4000 Hz) för vänster öra, och för höger öra vid enskilda frekvenser vid 2000 och 4000 Hz (Appendix, Tabell 11-13). Multivariat analys för gruppen tinnitusbesvär visade inget statistiskt samband med hörselnedsättning och dessa läkemedel.

Oddsquoten för att få tinnitus vid regelbunden användning av salicylat/NSAID var 1,21 ( $p < 0,05$ ; ki 95% 0,63-2,33; Tabell 7) vilket innebär alltså ingen signifikant ökad risk för tinnitus med regelbunden salicylat/NSAID intag.

#### **7.2.5. Sambandet mellan hörtrösklar och buller**

Den här studiens tredje frågeställning var angående tvillingarnas yrkesmässiga exponering för buller. Ur hela kohorten hade 505 individer arbetat i 85 dB(A) eller mer, av de individer som uppgett tinnitusbesvär hade 87 individer arbetat i bullriga förhållanden. Arbetstiden i bullrig miljö varierade mellan olika individer och inom individ. I beräkningarna av bullernivåerna har arbetstiden ”bakats in” och angetts i en kumulativ bullerdos (Appendix, Beräkningsprocedur för kumulativ bullerdos).

Både de univariata och multivariata analyserna visade statistiskt signifikanta effekter av buller för hörselnedsättning (Appendix, Tabell 8-13). I de multivariata analyserna fanns ingen statistisk signifikans på 5 % nivå på hörtrösklarnas Mv (500-4000 Hz). Det fanns däremot statistiskt samband mellan bullerdos och hörselnedsättning vid 4000 Hz, vilket många studier tidigare också har visat. Hörselskador orsakade av buller påverkar framför allt de höga frekvenserna (Toppila et al, 2001). Multivariat analys för gruppen med tinnitusbesvär visade inget statistiskt samband för bullerdos och hörselnedsättning (Appendix, Tabell 14-15).

Oddsquoten för att få tinnitus vid bullerexponering för 85 dB(A) eller mer var nästan fördubblad (1,82;  $< 0,0001$ ; ki 95% 1,01-1,06) enligt analysen som gjordes (Tabell 7).

#### **7.2.6. Sambandet mellan hörtrösklar och lösningsmedel**

Studiens tredje frågeställning innefattade även tvillingarnas yrkesmässiga exponering för lösningsmedel. Ur hela kohorten hade 289 individer blivit utsatta för lösningsmedel i sitt arbete, och bland individerna med tinnitusbesvär hade 42 individer blivit utsatta för detta.

Enligt Pouyatos och Fechter (2007) skadar de ototoxiska lösningsmedel cochlean och främst OHC, och orsakar primärt hörselnedsättning i mittfrekvenserna.

Varken de uni- eller multivariata analyserna i den här studien visade statistiskt samband med lösningsmedelsexponering och hörselnedsättning (Appendix, Tabell 8-15) förmodligen på grund av att andelen lösningsmedelsexponerade var för litet (n=43).

### 7.3. Fortsatt forskning

Miljön påverkar oss på olika sätt och det behövs mer forskning för att utröna hur arv och miljö interagerar och hur de påverkar hörseln. I framtiden vore det intressant att också göra en liknande undersökning men då på kvinnliga tvillingar för att undersöka om det finns skillnader mellan kvinnor och män i avseende de frågeställningar som denna studie syftade till att undersöka. Det är också angeläget med longitudinella studier för att skilja kohorteffekter från effekter av miljöexponering.

## 8. KONKLUSION

Inom ramen för det här arbetet har man undersökt andelen personer med tinnitusbesvär, andelen personer som exponerats för salicylater/NSAID vid undersökningstillfället, buller i arbetslivet mer än 85 dB(A) eller lösningsmedel bland en kohort av manliga tvillingar i Uppsala/Stockholmsområdet. Studiens syfte var att undersöka om det fanns något samband mellan dessa faktorer och hörselnedsättning och tinnitus.

Resultaten visade tecken på betydande hereditet för tinnitus bland enäggstvillingar (Tabell 4) vilket var mycket intressant fynd.

Individerna i gruppen som uppgett tinnitusbesvär var äldre, och en större andel använde regelbundet smärtstillande läkemedel som salicylat/NSAID vid undersökningstillfället. Dessutom hade en större andel blivit utsatta för buller och lösningsmedel i arbetet jämfört med hela kohorten. De hade också sämre hörsel bilateralt jämfört med de som inte uppgett tinnitusbesvär.

Resultaten visade ett förväntat statistisk signifikant samband mellan ålder och försämrad hörsel i samtliga analyserna i den här studien. Dessutom fann man signifikanta samband mellan hörselnedsättning och tinnitus när man korregerat för ålder, bullerexponering och läkemedelsanvändning. Användningen av salicylat/NSAID baserades på svaren från individerna om vilka läkemedel de ”regelbundet tar för närvarande” och visade ett statistiskt samband med hörselnedsättning för hela kohorten men inte för tinnitusgruppen. Detta gällde även för buller, tydligast för hörselnedsättning vid 4000 Hz.

För individer med tinnitusbesvär visades statistiskt signifikanta samband endast för stigande ålder. Risken att få tinnitus var dock förhöjd både vid stigande ålder och vid bullerexponering i arbetslivet som översteg 85 dB(A).

I tidigare studier har man funnit hereditet för hörselskada och att hörselskadan påverkas av miljöfaktorer som t ex buller. Den här studien påvisade att det även föreligger hereditet för tinnitus.

## **9. FÖRFATTARENS TACK**

Jag vill tacka alla de personer som på olika sätt gjort den här studien möjlig att genomföra.

Stort tack till min handledare Åsa Skjönsberg för att jag fick ta del av tvillingmaterialet och för all Din hjälp.

Tack till Ann-Christin Johnson för Ditt enorma stöd.

Stort tack till Magnus Svartengren för all rådgivning under arbetets gång.

Tack till Ahmed Farah för Din oersättliga hjälp med statistiken.

Tack till Renata Bogo för all Din hjälp och uppmuntran.

Jag vill även tacka min familj för all stöd och uppmuntran under arbetets gång.

## REFERENSER

- Ahlbom, A., Alfredsson, L., Alfvén, T., & Bennet, A. (2006). *Grunderna i epidemiologi*. (3e uppl.). Lund: Studentlitteratur.
- Ahmad, S., Bhanji, A., Pal, S., & Karim, M. (2010). Irreversible sensorineural hearing loss: an unusual side effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 48, 514-516.
- Andersson, G. (2000). *Tinnitus. Orsaker, teorier och behandlingsmöjligheter*. Lund: Studentlitteratur.
- Andersson, G., Baguley D.M., McKenna, L., & McFerran, D. (2005). *Tinnitus. A multidisciplinary approach*. London, Philadelphia: Whurr.
- Arbetsmiljöverkets författningssamling (AFS) (2005). *Buller*. AFS 2005: 16. Framtagen 2011-03-19, från [http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005\\_16.pdf](http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_16.pdf)
- Axelsson, A. (1979). Diagnosis and treatment of occupational noise-induced hearing loss. *Acta Otolaryngologica suppl.*, 360, 86-87.
- Bland, M. (2000). *An introduction to medical statistics*. (3e uppl.). Oxford: Oxford University Press.
- Cazals, Y. (2000). Auditory sensorineural alterations induced by salicylate. *Progress in Neurobiology*, 62, 583-631.
- Clark, W.W. (2008). Noise-induced hearing loss. In Clark W.W., & Ohlemiller, K.K. (Ed.). *Anatomy and physiology of hearing for audiologists*. (pp. 321-343). New York: Thomson Delmar Learning.
- Concha-Barrientos, M., Campbell-Lendrum, D., & Steenland, K. (2004). *Occupational noise. Assessing the burden of disease from work-related hearing impairment at national and local levels*. Geneva, World Health Organization. (WHO Environmental Burden of Disease Series, No. 9). Framtagen 2011-03-19 från [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/9241591927/en/](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/9241591927/en/)
- Eggermont, J.J., & Roberts, L.E. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends in Neurosciences*, 27, 676-682.
- Engineer, N.D., Riley, J.R., Seale, J.D., Vrana, W.A., Shetake, J.A., Sudanagunta, S.P., Borland, M.S., & Kilgard, M.P. (2011). Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature*, 470, 101-104.
- Garcia, V.P., Martinez, F.A., Agusti, E.B., Mencia, L.A., & Asenjo, V.P. (2001). Drug-induced ototoxicity: current status. *Acta Otolaryngologica*, 121, 569-572.
- Gopal, K.V. (2008). Audiological findings in individuals exposed to organic solvents: Case studies. *Noise Health*, 10, 74-82.

Grimby, A., & Ringdahl, A. (2000). Does having a job improve the quality of life among post-lingually deafened Swedish adults with severe-profound hearing impairment? *British Journal of Audiology*, 34, 187-195.

Hartman, S. (2003). *Skrivhandledning för examensarbeten och rapporter*. Bokförlaget Natur och Kultur.

Helgesson, G. (2006). *Forskningsetik för medicinare och naturvetare*. Lund: Studentlitteratur.

Hendrickx, J.-J., Huyghe, J.R., Demeester, K., Topsakal, V., Van Eyken, E., Fransen, E., Mäki-Torkko, E., Hannula, S., Jensen, M., Tropitzsch, A., Bonaconsa, A., Mazzoli, M., Espeso, A., Verbruggen, K., Huyghe, J., Huygen, P.L.M., Kremer, H., Kunst, S.J., Manninen, M., Diaz-Lavaca, A.N., Steffens, M., Parving, A., Pyykkö, I., Dhooge, I., Stephens, D., Orzan, E., Pfister, H.F., Bille, M., Sorri, M., Cremers, C.W.R.J., Van Laer, L., Van Camp, G., Wienker, T.F., & Van de Heyning, P. (2007). Familial aggregation of tinnitus: a European multicentre study. *Belgian Society for Ear Nose Throat (B-ENT)*, 3, 51-60.

ISO 7029:2000, *Acoustics – Statistical distribution of hearing thresholds as a function of age*. International Organization for Standardization.

Johnson, A-C, & Morata, T.C. (2010). Occupational exposure to chemicals and hearing impairment. The Nordic expert group for criteria documentation of health risks from chemicals. *Arbete och Hälsa*, 2010: 44: 1-190. Gothenburg: Arbete och Hälsa.

Johansson, B. (2002). *Buller och bullerbekämpning*. (4e uppl.) Arbetsmiljöverket: Danagårds Grafiska AB.

Jung, T.T., Rhee, C.K., Lee, C.S., Park, Y.S., & Choi, D.C. (1993). Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 26, 791-810.

Karlsson, K.K., Harris, J.R., & Svartengren, M. (1997). Description and primary results from an audiometric study of male twins. *Ear and Hearing*, 18, 114-120.

Karlsson, K.K., & Pyykkö, I. (2002). Hörselskadan i arbetsskadeförsäkringen. Westerholm P. (red.). *Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (sju skadeområden)*. *Arbete och Hälsa*, 2002:15. Stockholm: Arbetslivsinstitutet; s. 211-243.

Lee, D.A., Mistry, D., Uppal, S., & Coatesworth, A.P. (2005). Otologic side effects of drugs. *The Journal of Laryngology & Otology*, 119, 267-271.

Lichtenstein, P., De Faire, U., Floderus, B., Svartengren, M., Svedberg, P., & Pedersen, N.L. (2002). The Swedish twin registry: a unique resource for clinical, epidemiological and genetic studies. *Journal of Internal Medicine*, 252, 184-205.

Lockwood, A.H., Salvi, R.J., & Burkard R.F. (2002). Tinnitus. *The New England Journal of Medicine*, 347, 904-910.

Lonsbury-Martin, B.L., & Martin, G.K. (2007). Other ototoxins: aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, quinine, and macrolides. In Campbell, K.C.M. (Ed.), *Pharmacology and ototoxicity for audiologists* (pp. 187-196). New York, NY: Thomson Delmar Learning.

- Ludvigsson, J.F., (2002). *Att börja forska – inom medicin, bio- och vårdvetenskap*. Lund: Studentlitteratur.
- Musiek, F. E., & Chermak, G. D. (2007). *Handbook of (central) auditory processing disorder. Vol. II, Comprehensive intervention*. San Diego: Plural publishing.
- Møller, A.R. (2000). *Hearing: Its physiology and pathophysiology*. San Diego: Academic Press.
- Møller, A.R. (2006). *Hearing. Anatomy, physiology, and disorders of the auditory system*. (2<sup>nd</sup> ed.). Amsterdam: Academic Press.
- Nyberg, R. (2000). *Skriv vetenskapliga uppsatser och avhandlingar med stöd av IT och Internet*. Lund: Studentlitteratur.
- Parving, A., Biering-Sorenson, M., Bech, B., Christensen, B., & Sorenson, M.S. (1997). Hearing in the elderly > 80 years of age: Prevalence of problems and sensitivity. *Scandinavian Audiology*, 26, 99-106.
- Patel, R., & Davidson, B. (2003). *Forskningsmetodikens grunder. Att planera, genomföra och rapportera en undersökning*. (3e uppl.) Lund: Studentlitteratur.
- Pickles, J. O. (2005). *An introduction to the physiology of hearing* (2<sup>nd</sup> ed.). London: Academic Press.
- Pinto, P.C.L., Sanchez, T.G., & Tomita, S. (2010). The impact of gender, age and hearing loss on tinnitus severity. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76, 18-24.
- Pouyatos, B., & Fechter, L.D. (2007). Industrial chemicals and solvents affecting the auditory system. In Campbell, K.C.M. (Ed.), *Pharmacology and ototoxicity for audiologists* (pp. 197-215). New York, NY: Thomson Delmar Learning.
- Rybak, L.P. (2008). Ototoxin-induced hearing loss. In Clark W.W., & Ohlemiller, K.K. (Ed.). *Anatomy and physiology of hearing for audiologists*. (pp. 344-361). New York: Thomson Delmar Learning.
- SAME (1983). *Metodbok i praktisk hörselmätning*. Stockholm: LIC-Förlag.
- Schacht, J., & Hawkins, J.E. (2006). Sketches of otohistory. *Audiology Neurotology*, 11, 1-6.
- Simmons, D.D. (2008). Neuroanatomy of the auditory system. In Clark W.W., & Ohlemiller, K.K. (Ed.). *Anatomy and physiology of hearing for audiologists*. (pp. 228-249). New York: Thomson Delmar Learning.
- Skjönsberg, Å., Herrlin, P., Duan, M., Johnson, A.C., & Ulfendahl, M. (2005). A guinea pig strain with recessive heredity of deafness, producing normal-hearing heterozygotes with resistance to noise trauma. *Audiology & neuro-otology*, 10, 323-30.
- Skjönsberg, Å., Halsey, K., Ulfendahl, M., & Dolan, D.F. (2007). Exploring efferent-mediated DPOAE adaptation in three different guinea pig strains. *Hearing research*, 224, 27-33.

Socialstyrelsen (2009). *Buller*. Miljöhälsorapport 2009, kap 15. Framtagen 2011-03-19, från <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2009/2009-126-70/Documents/15.pdf>

Stach, B.A. (1998). *Clinical Audiology. An introduction*. San Diego: Singular Thomson Learning.

Stanbury, M., Rafferty, A.P., & Rosenman, K. (2008). Prevalence of hearing loss and work-related noise-induced hearing loss in Michigan. *The American Collage of Occupational and Environmental Medicine*, 50, 72-79.

Statistiska Centralbyrån (SCB) (2005-2007): *SCB:s undersökningar av levnadsförhållanden (ULF)*. SCB rapport. Framtagen 2011-01-18, från [http://www.scb.se/Pages/TableAndChart\\_48651.aspx](http://www.scb.se/Pages/TableAndChart_48651.aspx)

Statistiska Centralbyrån (SCB) (2007): *Befolkningsstatistik*. Framtagen 2011-04-04, från [http://www.scb.se/Grupp/valfard/BE0801\\_2007K03\\_TI\\_04\\_A05ST0703.pdf](http://www.scb.se/Grupp/valfard/BE0801_2007K03_TI_04_A05ST0703.pdf)

Toppila, E., Pyykkö, I., & Starck, J. (2001). Age and noise-induced hearing loss. *Scandinavian Audiology*, 30, 236-244.

Yang, K., Huang, Z-W., Liu, Z-Q., Xiao, B-K., & Peng, J-H. (2009). Long-term administration of salicylate enhances prestin expression in rat cochlea. *International Journal of Audiology*, 48, 18-23.

World Health Organization (1991) Framtagen 2011-03-19, från [http://www.who.int/pbd/deafness/hearing\\_impairment\\_grades/en/index.html](http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/index.html)

World Health Organization. (2006). Framtagen 2011-03-19, från <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>

## Appendix

### Beräkningsprocedur för kumulativ bullerdos beräknas enligt följande:

$$\begin{aligned} & \text{ARBTID1} \times 10^{(\text{BULKODNR1} \times 0.1)} + \text{ARBTID2} \times 10^{(\text{BULKODNR2} \times 0.1)} + \text{ARBTID3} \times 10^{(\text{BULKODNR3} \times 0.1)} + \\ & + \text{ARBTID4} \times 10^{(\text{BULKODNR4} \times 0.1)} + \text{ARBTID5} \times 10^{(\text{BULKODNR5} \times 0.1)} + \text{ARBTID6} \times 10^{(\text{BULKODNR6} \times 0.1)} + \\ & + \text{ARBTID6} \times 10^{(\text{BULKODNR6} \times 0.1)} + \text{ARBTID7} \times 10^{(\text{BULKODNR7} \times 0.1)} + \text{ARBTID8} \times 10^{(\text{BULKODNR8} \times 0.1)} + \\ & + \text{ARBTID9} \times 10^{(\text{BULKODNR9} \times 0.1)} + \text{ARBTID10} \times 10^{(\text{BULKODNR10} \times 0.1)} \geq 85, \quad (1) \end{aligned}$$

Då beräknas Kumuldos enligt följande :

$$\begin{aligned} \text{Kumuldos} = & 10 \times \text{LOG10}(\text{ARBTID1} \times 10^{(\text{BULKODNR1} \times 0.1)} + \text{ARBTID2} \times 10^{(\text{BULKODNR2} \times 0.1)} + \text{ARBTID3} \times 10^{(\text{BULKODNR3} \times 0.1)} + \\ & + \text{ARBTID4} \times 10^{(\text{BULKODNR4} \times 0.1)} + \text{ARBTID5} \times 10^{(\text{BULKODNR5} \times 0.1)} + \text{ARBTID6} \times 10^{(\text{BULKODNR6} \times 0.1)} + \\ & + \text{ARBTID6} \times 10^{(\text{BULKODNR6} \times 0.1)} + \text{ARBTID7} \times 10^{(\text{BULKODNR7} \times 0.1)} + \text{ARBTID8} \times 10^{(\text{BULKODNR8} \times 0.1)} + \\ & + \text{ARBTID9} \times 10^{(\text{BULKODNR9} \times 0.1)} + \text{ARBTID10} \times 10^{(\text{BULKODNR10} \times 0.1)}), \quad (2) \end{aligned}$$

Om  $(1) < 85$  då Kumuldos = 0

### Beräkningsprocedur för kumulativt lösningsmedel beräknas enligt följande:

$$\begin{aligned} \text{KUMNISE} = & \text{LOSNNISE1} \times \text{arbtid1} + \text{LOSNNISE2} \times \text{arbtid2} + \text{LOSNNISE3} \times \text{arbtid3} + \\ & \text{LOSNNISE4} \times \text{arbtid4} + \text{LOSNNISE5} \times \text{arbtid5} + \text{LOSNNISE6} \times \text{arbtid6} + \\ & \text{LOSNNISE7} \times \text{arbtid7} + \text{LOSNNISE8} \times \text{arbtid8}, \end{aligned}$$

### Samband mellan hörtrösklar och andra riskfaktorer - univariat analys:

Nej i tabellen är referensen, och antar värdet 0. Konfidensintervall som inte omfattar värdet 0 (dvs referensen) är signifikanta.



**Tabell 8.** Univariat analys på Mv (500- 4000 Hz) på vänster öra samt exponeringsvariablerna: tinnitus, salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder på hela kohorten.

Univariat analys, hela kohorten, vänster öra					
Exponeringsvariabler	Estimat	95% ki		P-värde	N
Tinnitus					1084
	Ja	11,83	9,75	13,90	
	Nej	ref	ref	ref	
Salicylat/ NSAID					1099
	Ja	3,30	0,46	6,13	
	Nej	ref	ref	ref	
Kumulativ bullerdos					1114
	>=85	1,88	0,31	3,46	
	<85	ref	ref	ref	
Lösningsmedels- exponering					1114
	>0	0,38	-1,31	2,07	
	0	ref	ref	ref	
Ålder					1114
	Ålder	0,72	0,65	0,79	

**Tabell 9.** Univariat analys på Mv (500-4000 Hz) på höger öra samt exponeringsvariablerna: tinnitus, salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder på hela kohorten.

Univariat analys, hela kohorten, höger öra					
Exponeringsvariabler	Estimat	95% ki		P-värde	N
Tinnitus					1084
	Ja	11,42	9,53	13,31	
	Nej	ref	ref	ref	
Salicylat/ NSAID					1099
	Ja	2,47	-0,14	5,09	
	Nej	ref	ref	ref	
Kumulativ bullerdos					1114
	>=85	1,73	0,27	3,19	
	<85	ref	ref	ref	
Lösningsmedels- exponering					1114
	>0	0,73	-0,83	2,29	
	0	ref	ref	ref	
Ålder					1114
	Ålder	0,68	0,61	0,74	

**Tabell 10.** Univariat analys på hörtröskel medelvärde vid 4000 Hz på höger öra samt exponeringsvariablerna: tinnitus, salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder på hela kohorten.

<b>Exponeringsvariabler</b>		<b>Estimat</b>	<b>95% ki</b>		<b>P-värde</b>	<b>N</b>
<b>Tinnitus</b>						1084
	Ja	16,00	12,86	19,14	<0,0001	
	Nej	ref	ref	ref	ref	
<b>Salicylat/NSAID</b>						1099
	Ja	5,29	1,11	9,46	<0,0132	
	Nej	ref	ref	ref	ref	
<b>Kumulativ bullerdos</b>						1114
	>=85	3,80	1,43	6,17	<0,0017	
	<85	ref	ref	ref	ref	
<b>Lösningsmedels-exponering</b>						1114
	>0	0,43	-2,08	2,94	0,7373	
	0	ref	ref	ref	ref	
<b>Ålder</b>						1114
	Ålder	1,27	1,15	1,38	<0,0001	

### Samband mellan hörtrösklar och andra riskfaktorer - multivariat analys:

**Tabell 11.** Multivariat analys på Mv (500-4000 Hz) på vänster öra samt exponeringsvariablerna: tinnitus, salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder på hela kohorten.

<b>Multivariat analys, hela kohorten, vänster öra</b>					
<b>Exponeringsvariabler</b>		<b>Estimat</b>	<b>95% ki</b>		<b>P-värde</b>
<b>Tinnitus</b>	Ja	9,93	8,02	11,84	<0,0001
	Nej	ref	ref	ref	ref
<b>Salicylat/NSAID</b>	Ja	2,87	0,40	5,33	<0,0226
	Nej	ref	ref	ref	ref
<b>Kumulativ bullerdos</b>	>=85	1,23	-0,12	2,59	0,0748
	<85	ref	ref	ref	ref
<b>Lösningsmedels-exponering</b>	>0	0,40	-1,08	1,89	0,5941
	0	ref	ref	ref	ref
<b>Ålder</b>	Ålder	0,64	0,57	0,70	<0,0001

**Tabell 12.** Multivariat analys på Mv (500-4000 Hz) på höger öra samt exponeringsvariablerna: tinnitus, salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder på hela kohorten.

Multivariat analys, hela kohorten, höger öra					
Exponeringsvariabler		Estimat	95% ki		P-värde
Tinnitus	Ja	9,77	8,01	11,54	<0,0001
	Nej	ref	ref	ref	ref
Salicylat/NSAID	Ja	1,93	-0,34	4,21	0,0956
	Nej	ref	ref	ref	ref
Kumulativ bullerdos	>=85	1,01	-0,26	2,28	0,1186
	<85	ref	ref	ref	ref
Lösningsmedels-exponering	>0	0,75	-0,62	2,13	0,2835
	0	ref	ref	ref	ref
Ålder	Ålder	0,60	0,53	0,67	<0,0001

**Tabell 13.** Multivariat analys på hörtröskel medelvärde på 4000 Hz på höger öra och exponeringsvariablerna: tinnitus, salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder på hela kohorten.

Multivariat analys, hela kohorten, höger öra 4000 Hz					
Exponeringsvariabler		Estimat	95% ki		P-värde
Tinnitus	Ja	13,11	10,21	16,01	<0,0001
	Nej	ref	ref	ref	ref
Salicylat/NSAID	Ja	4,11	0,39	7,83	<0,0305
	Nej	ref	ref	ref	ref
Kumulativ bullerdos	>=85	3,07	0,98	5,16	<0,0041
	<85	ref	ref	ref	ref
Lösningsmedels-exponering	>0	0,15	-2,11	2,42	0,8931
	0	ref	ref	ref	ref
Ålder		1,17	1,05	1,28	<0,0001

**Tabell 14.** Multivariat analys på Mv (500-4000 Hz) på vänster öra samt exponeringsvariablerna: salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder, för de som angett tinnitusbesvär.

Multivariat analys, tinnitusbesvär, vänster öra					
Exponeringsvariabler		Estimat	95% ki		P-värde
Salicylat/NSAID	Ja	5,56	-4,70	15,83	0,2857
	Nej	ref	ref	ref	ref
Kumulativ bullerdos	>=85	1,7947	-4,3851	7,9746	0,5668
	<85	ref	ref	ref	ref
Lösningsmedels-exponering	>0	-0,55	-7,23	6,14	0,8718
	0	ref	ref	ref	ref
Ålder	Ålder	0,62	0,33	0,90	<0,0001

**Tabell 15.** Multivariat analys på Mv (500-4000 Hz) på höger öra samt exponeringsvariablerna: salicylat/NSAID, bullerdos, lösningsmedel och ålder, för de som angett tinnitusbesvär.

Multivariat analys, tinnitus, höger öra					
Exponeringsvariabler		Estimat	95% ki		P-värde
Salicylat/NSAID	Ja	1,28	-8,90	11,46	0,8042
	Nej	ref	ref	ref	ref
Kumulativ bullerdos	>=85	3,34	-2,78	9,47	0,2825
	<85	ref	ref	ref	ref
Lösningsmedels-exponering	>0	-2,28	-8,92	4,35	0,4970
	0	ref	ref	ref	ref
Ålder	Ålder	0,4488	0,1668	0,7309	<0,0020